UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

1963 — N°

LA PRIMO-INFECTION HERPÉTIQUE

Aspects virologiques et cliniques

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 29 juin 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

DANIÈLE OLIVE
Née GASSE
Interne des Hôpitaux
Lauréate de la Faculté
Née le 28 octobre 1936 à Nancy

Examinateurs de la thèse:
- MM. N. NEIMANN, Professeur ..... Président.
- P. KISSEL, Professeur ..... Juges.
- E. de LAVERGNE, Professeur Agrégé ..... Juges.
- M. PIERSON, Professeur Agrégé ..... Juges.

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage
1964

LA PRIMO-INFECTION HERPÉTIQUE

Aspects virologiques et cliniques

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555002_0046

UNIVERSITÉ DE NANCY FACULTÉ DE MÉDECINE

1963 N°

LA PRIMO-INFECTION HERPÉTIQUE

Aspects virologiques et cliniques

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 29 juin 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

DANIÈLE OLIVE
Née GASSE
Interne des Hôpitaux
Lauréate de la Faculté
Née le 28 octobre 1936 à Nancy

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Examinateurs de la thèse :

MM. N. NEIMANN, Professeur ..... Président.
P. KISSEL, Professeur .....
E. de LAVERGNE, Professeur Agrégé ..... Juges.
M. PIERSON, Professeur Agrégé .....

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage
1964

Université de Nancy - Faculté de Medecine

Doyen: M. A. Beau

Assesseur: M. J. Roussel

Doyens Honoraires

MM. Lucien, Merklen, Jacques Parisot et P. Simonin

Professeurs Honoraires

MM. Jacques, Jeandelize, Fruhinsholz, Santenoise, Chaillert-Bert, Hamant, Binet, Abel, Mutel, Franck, Melnotte, Vermelin, Guillemin.

PROFESSEURS

Anatomie	M. Beau.
Anatomie pathologique	M. Florentin.
Chimie biologique	M. Wolff.
Bactériologie et Parasitologie	M. Helluy.
Clinique Chirurgicale A	M. Chalnot.
Clinique Chirurgicale B	M. Bodart.
Clinique Dermato-Syphiligraphique	M. Beurey.
Clinique gynécologique	M. Bertrand.
Clinique médicale A	M. Michon P.
Clinique médicale B	M. Kissel.
Clinique de Neurologie et psychiatrie	M. Arnould G.
Clinique de Pédiatrie et puériculture	M. Neimann.
Clinique obstétricale	M. Hartemann J.
Clinique ophtalmologique	M. Thomas.
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. Grimaud.
Clinique Rhumatologique	M. Louyot.
Clinique Stomatologique	M. Gosserez.
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. Lamy.
Clinique des voies urinaires	N...
Clinique de Neuro-chirurgie	M. Lepoire.
Electro-radiologie clinique	M. Roussel.
Embryologie	M. Dollander.
Histologie	M. Legait.
Hydrologie thérapeutique et climatologique	M. Merklen.
Hygiène et médecine sociale	M. Senault.
Médecine Légale	M. Heully.
Médecine du travail et réadaptation	M. Pierquin.
Pathologie chirurgicale	M. Lochard.
Pathologie médicale	M. Herbeuval.
Physiologie	M. Arnould P.
Physio-pathologie respiratoire	M. Sadoul.
Physique	M. Burg.
Stomatologie	M. Houpert.
Thérapeutique	M. Faivre.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	M. RAUBER.
Obstétrique	M. RICHON.
Ophtalmologie	M. CORDIER.

AGRÉGÉS PÉRENNISÉS

Médecine	M. HARTEMANN P.
Médecine	M. DUREUX.
Médecine	M. LARCAN.
Obstétrique	M. RIBON.

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS

Anatomie	M. CAYOTTE.
Bactériologie	M. de LAVERGNE.
Carcinologie	M. CHARDOT.
Chimie	M. PAYSANT.
Histologie	M. GRIGNON.
Hygiène	M. DEBRY.
Pathologie expérimentale	M. LACOSTE.
Pharmacologie	M. LAMARCHE.
Physique	M. MARTIN.
Physiologie	M. BOULANGÉ.
Physiologie	M. BOUEVEROT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chirurgie	M. BENICHOUX.
Chirurgie	M. SOMMELET.
Chirurgie	M. MICHON J.
Chirurgie	M. PREVOT.
Chirurgie	M. GROSDIDIER.
Chirurgie	M. VICHARD.
Médecine	N.
Médecine	M. SCHMITT.
Médecine légale et médecine du travail	M. PERNOT.
Neurologie et psychiatrie	M. TRIDON.
Ophtalmologie	M. ALGAN.
Oto-rhino-laryngologie	M. WAYOFF.
Pédiatrie et puériculture	M. PIERSON.
Pédiatrie et puériculture	M. MANCIAUX.

CHARGÉS DE COURS

Anatomie	M. PREVOT.
Cardiologie	M. FAIVRE.
Chirurgie et orthopédie infantiles	M. BEAU.
Gériatrie	M. HERBEUVAL.
Hématologie et transfusion sanguine	M. STREIFF.
Maladies infectieuses	M. GERBAUT.
Maladies mentales	M. HACQUARD.
Médecine expérimentale	M. SADOUL.
Ophtalmologie	M. CORDIER.
Pathologie obstétricale	M. HARTEMANN J.
Physiologie obstétricale	M. RICHON.
Psychiatrie infantile	M. LAXENAIRE.
Séméiologie et propédeutique chirurgicales	M. ANDRÉ.

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie ..... M. ARNULF.
Chirurgie ..... M. ANDRÉ.

MAITRES DE CONFÉRENCES INTÉGRÉS

Electroradiologie ..... M. ANTOINE.
Bactériologie ..... M. BURDIN.
Maladies infectieuses ..... M. GERBAUT.
Médecine et Thérapeutique ..... M. GRILLIAT.
Médecine Légale ..... M. DE REN.

Secrétaire: M. SEUROT.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver.

A notre Maître et Président de Thèse,

MONSIEUR LE PROFESSEUR NEIMANN

Professeur de Clinique de Pédiatrie et Puériculture

Au cours de trois années passées dans votre service, j'ai pu apprécier, chaque jour, la richesse de votre enseignement, votre grande érudition et la rigueur de votre jugement.

Que cette thèse dont vous avez bien voulu accepter la présidence ne soit pas seulement une sanction de fin d'études, mais la preuve de ma profonde admiration; c'est là mon souhait le plus cher.

A nos Juges,

MONSIEUR LE PROFESSEUR KISSEL

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique Médicale

Connaissant les qualités de votre personnalité, c'est pour moi un grand honneur de vous compter parmi les membres de ce jury.

Je vous en remercie et vous prie de trouver ici le témoignage de ma très respectueuse considération.

MONSIEUR LE DOCTEUR DE LAVERGNE

Maître de Conférence, Agrégé de Bactériologie

Vous m'avez guidée et conseillée dans la réalisation des modestes travaux biologiques qui figurent dans cette thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous y avez porté. Vos qualités didactiques et votre souci de l'exactitude m'ont été fort utiles.

Je tiens à vous assurer de l'excellent souvenir que je garde de l'année passée dans votre laboratoire où vous m'avez si aimablement accueillie.

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERSON

Professeur Agrégé de Pédiatrie et de Puériculture
Médecin des Hôpitaux

Vous avez inspiré ce travail et en avez suivi la réalisation. Votre intelligence et l'étendue de vos connaissances sont connues de tous.

Les heures précieuses que vous m'avez dispensées m'ont fait apprécier votre sens des nuances et votre dévouement inlassable. Je tiens à vous exprimer ici ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur RAUBER

Professeur sans chaire

En témoignage de reconnaissance pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée dans mon travail biologique.

A Madame le Docteur GILGENKRANTZ

Médecin Assistant des Hôpitaux

Avec patience, vous m'avez initiée à la virologie et avez largement contribué par votre compétence à l'élaboration de cette thèse. Soyez-en remerciée et assurée de ma plus vive sympathie.

A Monsieur le Docteur MANCIAUX

Professeur Agrégé de Pédiatrie et Puériculture

A Monsieur le Docteur LASCOMBES

Médecin Assistant des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur GENTIN

Médecin Assistant des Hôpitaux

A Mademoiselle LE MOYNE

Avec mes remerciements pour ses conseils pratiques et son aide efficace.

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

INTRODUCTION

Depuis longtemps déjà, on s'est intéressé à l'infection herpétique humaine. Bien avant que l'on connaisse son agent causal, le mot Herpès, dérivé du mot ἕρπες : dartre, ou peut-être du verbe ἕρπεω : je rampe, était utilisé pour caractériser certaines lésions cutanées vésiculeuses. Ce terme recouvrait plusieurs entités, mais leur nature infectieuse était déjà indiscutée.

Grüter isolait parmi celles-ci, en 1913, l'Herpès Simplex hominis caractéristique de la lésion spécifique que l'on sait.

Faire le point des connaissances acquises à ce jour, grâce aux progrès de la biologie virale et de l'épidémiologie entraînerait à de longs développements. Notre intention n'est pas si ambitieuse : intéressée par l'aspect très particulier de cette infection dans l'enfance, nous nous sommes attachée à en étudier le stade primaire. Il nous a semblé en effet que si le rôle joué par ce virus dans quelques syndromes cliniques bien précis était connu de tous, une vue d'ensemble sur les modes par lesquels l'organisme jeune répond à la première agression de ce virus mérite d'être exposée.

On sait que cette infection initiale est assez souvent latente et d'une fréquence extrême puisque la plupart des adultes possèdent des anticorps spécifiques. Mais, dans de nombreux cas, l'infection revêt un aspect clinique précis selon le mode d'inoculation du virus : cutané ou muqueux — digestif ou autre, suivant l'âge de cette première rencontre, et l'atteinte des différents organes. On conçoit que l'expression clinique puisse alors être très protéiforme. Le concept d'Herpès = affection dermatologique, est très lar-

gement dépassé. Bien plus, la preuve du rôle du virus herpétique doit être apportée autrement que sur de simples arguments cliniques et c'est le but de la recherche virologique.

Enfin, dans tous les cas, la preuve du caractère primaire de l'infection herpétique ne peut être apportée que par les études sérologiques.

Nous avons eu le privilège, au cours de nos quatre années d'internat, d'aborder ce problème par ses deux faces: clinique pendant trois ans de stage à la Clinique de Pédiatrie et de Puériculture, et biologique, pendant une année passée au Département de Virologie du Laboratoire Central des Hôpitaux.

C'est grâce à cette conjoncture que nous avons pu mener à terme ce travail.

Nous en envisagerons l'exposé en cinq parties:

— La première partie est consacrée à l'étude virologique: morphologie, physico-chimie, propriétés culturales, pouvoir pathogène et pouvoir antigénique du virus herpétique.

— Dans la deuxième partie sont envisagés les aspects cliniques de l'infection herpétique initiale.

— Dans la troisième partie sont étudiés les moyens de diagnostic biologique utilisables en clinique.

— Le quatrième chapitre fait le point de la pathogénie de la primo-infection et de ses conséquences.

— Enfin, un court chapitre traite des possibilités thérapeutiques actuelles.

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE DU VIRUS HERPÉTIQUE

HISTORIQUE

En 1913, l'ophtalmologiste Grüter décrit dans son travail princeps *la première kératite expérimentale*, par inoculation à la cornée du lapin du produit de grattage d'une lésion d'herpès cornéen humain.

Lœwenstein (181) montre, en 1919, que l'herpès cutané donne la même kératite expérimentale.

Grüter (127) retransmet ensuite la maladie expérimentale du lapin à l'homme en créant une kératite herpétique chez un aveugle (1920).

L'identité de l'herpès cornéen et cutané est ainsi affirmée.

Parallèlement est établie la nature virale de l'herpès sur sa filtrabilité (Levaditi et Harvier, Lüger et Lauda) et sur la présence au niveau des lésions, d'inclusions spécifiques, comparables à celles décrites dans d'autres viroses.

Au cours d'une deuxième étape, est démontrée l'*affinité du virus herpétique pour le tissu nerveux*.

Doerr et Vöchting (79) en 1920, sont les premiers à observer une encéphalite chez un lapin présentant une kératite herpétique expérimentale. Par ailleurs, ils provoquent une encéphalite mortelle chez le singe par inoculation intra-cérébrale.

Cette affinité du virus pour le névraxe est confirmée par les travaux de Levaditi, Harvier et Nicolau (174) qui mettent en évidence le phénomène de la neuroprobasie, en montrant la propagation du virus herpétique de la cornée à l'encéphale par le nerf optique. Ce cheminement du virus par différentes voies nerveuses, appelé également septinévrite, est ensuite confirmé par Goodpasture qui décrit les lésions anatomo-pathologiques du névraxe (119, 120, 121).

A la même époque, Levaditi et coll. (174) isolent le virus herpétique, par inoculation à l'animal, dans un cas d'encéphalite humaine et posent le problème de son identité avec le virus de l'encéphalite de Von Economo. Par la suite, sont rapportés plusieurs cas de méningo-encéphalites herpétiques par: De Lavergne (163), Armstrong (12), Zarafonetis (310), Whitman (294).

L'identité des divers types cliniques d'herpès est établie grâce aux travaux de Teissier, Gastinel et Reilly entre 1923 et 1930 (271).

A partir de 1930, divers travaux sont menés parallèlement par de nombreux auteurs, étudiant la maladie herpétique sur les plans: clinique, anatomo-pathologique, sérologique, virologique et enfin thérapeutique.

Sur le plan clinique, on apprend à distinguer la primo-infection herpétique de la maladie secondaire réalisant l'herpès récidivant. Dans le cadre de la primo-infection qui nous intéresse seule dans ce travail, on isole un certain nombre de formes cliniques: en dehors des herpès cutanés, oculaires et neurologiques, les premiers reconnus, on décrit:

— la gingivo-stomatite aiguë,
— l'herpès génital de primo-infection,
— la maladie de Kaposi d'origine herpétique,
— et plus récemment: la maladie herpétique généralisée du nouveau-né et l'hépatite herpétique de l'enfant.

Sur le plan anatomo-pathologique, les travaux ont complété les premières études de Unna sur la description de la vésicule de l'herpès en 1896.

Ainsi ont été décrits successivement: les corpuscules de Lœwenstein (181) dans les cellules cornéennes de la kératite expérimentale et dans les vésicules cutanées humaines, les corpuscules de Lipschütz (179), oxyphiles, dans les noyaux des cellules épithéliales, les corpuscules de Levaditi, Harvier, Nicolau (174) dans les noyaux des cellules nerveuses au cours de l'encéphalite du lapin. Ces corpuscules décrits sous des noms divers représentent les

classiques inclusions intranucléaires acidophiles rangées actuellement dans les inclusions de type A de Cowdry (69).

Sur le plan sérologique, Andrewes et Carmichael (10) ont été les premiers en 1930 à démontrer la présence d'anticorps neutralisants dans le sérum d'adultes atteints d'herpès. Par la suite, la preuve d'une primo-infection herpétique, basée sur l'apparition et la montée des anticorps sériques, a pu être apportée par Burnet et Williams (57) dans les gingivo-stomatites aiguës de l'enfance, puis par de nombreux auteurs dans toutes les formes cliniques de la primo-infection herpétique.

Le perfectionnement dans la préparation des antigènes a permis à la réaction de fixation du complément de passer dans la pratique courante avec une valeur comparable à la réaction de neutralisation, comme l'ont montré Miss Hayward (135, 136), Gajdusek (114), Holzel (143).

Par ailleurs, Nagler (207) fut le premier à mettre au point un test cutané allergique dont la positivité est le témoin d'une infection herpétique récente.

Sur le plan virologique, Levaditi et coll. ont entrepris les premières études sur les propriétés physico-chimiques du virus herpétique et ont réussi à le cultiver sur testicule de lapin. L'isolement du virus a été obtenu grâce à l'étude de son pouvoir pathogène chez l'animal, puis grâce à l'inoculation à l'œuf embryonné mise au point par Goodpasture en 1931 (122) puis par Beveridge et Burnet (32), Buddingh et Scott (189). Après les premiers essais d'isolement en culture de tissu (Levaditi sur testicule de lapin, Gastinel et Reilly sur tissu d'embryon de poulet), c'est surtout à partir de 1952 que l'amélioration des techniques de cultures de tissus a permis, non seulement l'isolement rapide et facile du virus, mais son étude précise au microscope optique après fixation et coloration, puis au microscope électronique. Citons les travaux de Lepine (170), Stoker et Ross (267), Newton (213), Wildy (296), Farnham (99), Wheeler (292). Enfin, la méthode

de l'immunofluorescence de Coons a été récemment appliquée à la détection du virus et à l'étude de son cycle de multiplication.

Enfin, parallèlement aux progrès de la virologie, des travaux importants sont actuellement en cours sur la *chimiothérapie des affections virales.* Certaines infections herpétiques cutanées et oculaires ont pu déjà être traitées avec succès par les premières substances antivirales.

Après ce bref rappel historique, nous voudrions montrer quelle est la place du virus herpétique par rapport aux autres virus. Nous le situerons donc dans les principales classifications qui ont été proposées en virologie. Mais il est inutile de souligner que ces tentatives successives de classement, évoluant en fonction des progrès de nos connaissances, ne sont certes pas encore définitives.

CLASSIFICATION

A la suite des premières descriptions cliniques, la maladie herpétique fut classée en 1923 dans le cadre des *ectodermoses neurotropes,* par Levaditi et coll. (173). On indiquait ainsi l'affinité du virus pour certains tissus, en se basant uniquement sur les manifestations *cliniques.*

Selon la classification de Holmes (142), dans le livre de Bergey (1948), établissant un premier essai de nomenclature basée sur la taxinomie, le virus herpétique appartiendrait à l'ordre des Virus, au sous-ordre des Zoophaginae, à la famille des Borreliotaceae, au genre Scelus, lequel comprend 7 espèces, dont: scelus récurrens, responsable de l'herpès fébrile de l'homme.

Nous n'insisterons pas sur les critiques suscitées par cette tentative de classification.

En 1949, Warren (285) établit une classification des virus selon leur présence, soit dans le précipité, soit dans le liquide surnageant après floculation induite par l'adjonction de protamine dans le milieu de culture.

Le virus herpétique se trouverait dans le précipité, comme celui de la vaccine.

En 1952, Beveridge (cité par Burnet, 56) divise les virus en 3 groupes selon leurs propriétés immunologiques. Le virus herpétique est classé dans le premier groupe comprenant les virus conférant après primo-infection une immunité durable et comptant un seul type sérologique.

Les acquisitions récentes sur la nature antigénique du virus herpétique ont fait abandonner ces notions.

Au cours de ces dernières années, parallèlement à l'essor des techniques virologiques, s'est fait jour un désir de classification internationale, rassemblant dans les mêmes groupements des virus qui, malgré la diversité de leur pouvoir pathogène, présentent des caractères généraux communs: ils obéissent aux deux règles établies par Burnet (56) en 1953 à la réunion de Rome:

1° Chaque groupe doit comporter une taille à peu près identique, un aspect comparable au microscope électronique et posséder au moins un caractère biologique commun.

2° Les souches d'un même groupe doivent présenter une communauté antigénique.

A l'intérieur de ces groupes, chaque virus est désigné par un double nom latin calqué sur celui des « genre et espèce » classiques.

Au congrès de Stockholm en 1958, les virologues ont accepté cette nomenclature.

Ainsi le groupe autonome des virus Herpès comprend 5 espèces de virus dont la taille est de 100 à 200 millimicrons et qui produisent des inclusions intranucléaires du type A de Cowdry, acidophiles au moins à un stade de leur développement.

Ces 5 espèces sont les suivantes:

— *Herpès virus hominis,* ou Herpès simplex de l'homme.

— *Herpès virus suis,* agent de la pseudo-rage ou maladie d'Aujeszky, non seulement pathogène pour le porc, mais aussi pour le bœuf, le mouton, le cheval, l'homme n'étant pas réceptif.

— *Herpès simiae* ou virus B du singe de Sabin, provoquant chez l'homme une encéphalite mortelle, en cas de morsure de singe porteur de virus à l'état latent.

— *Herpès cuniculi,* virus latent du lapin.

— *Herpès virus varicellae,* agent de la varicelle et du zona.

Depuis cette classification basée sur les règles établies par Burnet, les progrès réalisés dans les connaissances biochimiques et morphologiques des virus ont ouvert la voie à d'autres classifications.

Ainsi la microscopie électronique permet de distinguer les petits virus en bâtonnets, les virus icosaédriques (dont ferait partie l'herpès) et les gros virus de structure complexe (à filaments, en hélices).

Cooper (cité par Hamparian, 131) classe les virus selon le type d'acide nucléique qui les constitue (caractère primaire), leur sensibilité à l'éther (caractère secondaire), leur taille et leurs caractères immunologiques (caractère tertiaire). Cet auteur définit ainsi le groupe ou famille des « Herpès virus-like », comprenant des virus constitués d'acide désoxyribonucléique, labile à pH 3, à l'éther, et à la chaleur, sphériques, mesurant en moyenne 180 millimicrons. Tous ces virus provoquent la formation d'inclusions intranucléaires acidophiles du type A de Cowdry avec margination de la chromatine, d'où le nom de Nitavirus donné aussi à ce groupe par Andrewes (9) (Nuclear inclusions type A).

Hamparian classe dans le groupe des Herpès virus-like le virus de la maladie des inclusions cytomégaliques, tandis que Pereira (cité par Hamparian) suggère une parenté possible des virus Herpès avec les virus des rhinotrachéites infectieuses bovine et aviaire, de la rhinotrachéite du chat, de l'avortement de la jument, des maladies cutanées des bovidés.

Nous retiendrons de ces essais de classifications virales, dont aucune n'est définitive, que le virus de l'herpès simplex appartient au groupe des Herpès, virus défini par des caractères morphologiques et biochimiques communs et dont le nombre est encore imprécis.

L'étude proprement dite du virus herpétique comprendra 4 chapitres :

I. — Caractères morphologiques et propriétés physico-chimiques.

II. — Propriétés culturales et cycle de multiplication.

III. — Pouvoir pathogène expérimental.

IV. — Pouvoir antigénique.

CHAPITRE I

CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES ET PHYSICO-CHIMIQUES

A. — La taille

Les dimensions du virus herpétique ont pu être déterminées d'abord par les méthodes indirectes de filtration, ultrafiltration et centrifugation, ensuite grâce à l'observation directe au microscope électronique.

Filtration et ultrafiltration : le virus est *filtrable* en suspension à travers les bougies Chamberland L_1 - L_3 et Berkfeld V_1. Il est *ultrafiltrable* à travers les membranes de collodion. Elford, Perdrau et Smith (88) ont ainsi fixé son diamètre moyen à *100 à 150 millimicrons.*

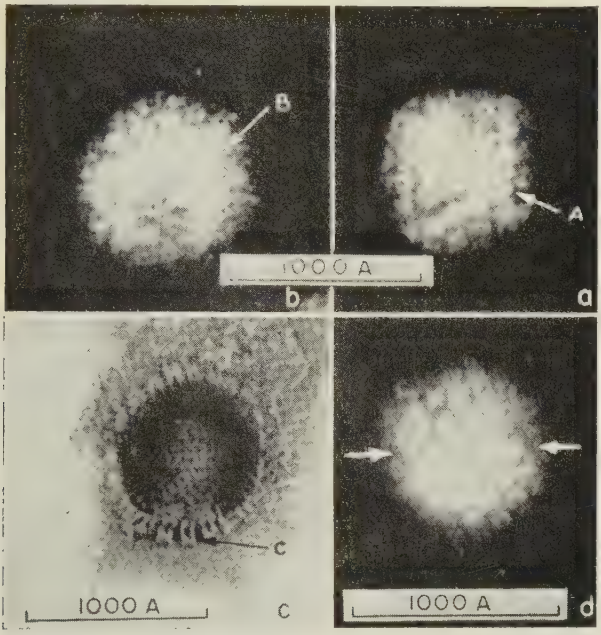
La centrifugation est difficile à réaliser.

Bechhold et Schlesinger (24) ont trouvé un diamètre de 200 millimicrons. Munk et Ackermann (206) l'ont fixé à 96 millimicrons en se basant sur une constante de sédimentation de 1 178 S.

Au microscope électronique le diamètre moyen des corpuscules élémentaires représentant le virus varie de *175 millimicrons* selon Coriell et coll. (67) à *213 millimicrons* selon Evans et Melnick (97). Selon Morgan, ces corpuscules sont ovoïdes et leur plus grand diamètre est de *150 à 190 millimicrons* (202).

B. — **Morphologie des particules virales au microscope électronique**

Cette étude commencée par Evans et Melnick (97) en 1949 s'est poursuivie par les travaux de Coriell, Rake et coll. (67). Morgan, en 1954, a, le premier, précisé les caractères morphologiques du virus herpétique (202). Une étude détaillée en a été faite plus récemment par Wildy en 1960 (296).



Quatre capsides montrant les caractéristiques des capsomères (Wildy)

Dans les figures a et b, A représente un capsomère pentagonal et ses 5 voisins, B un capsomètre hexagonal entouré par 6 autres (gross. × 330.000).

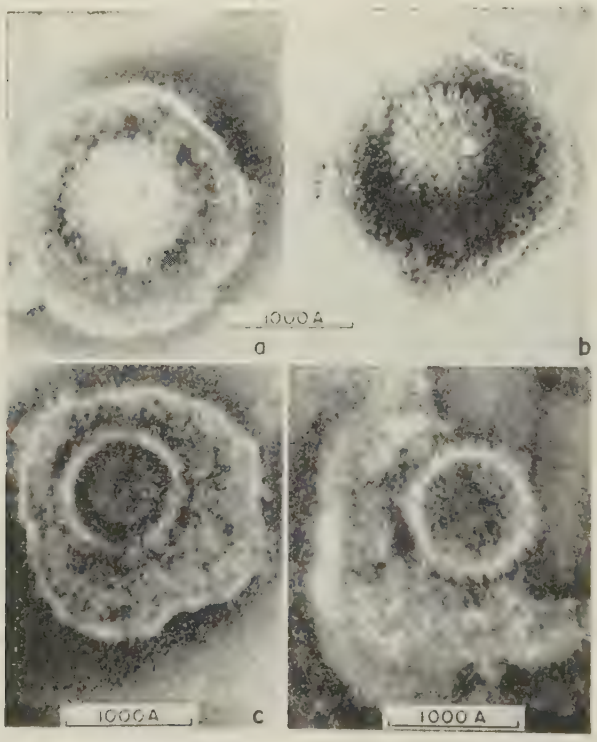
Dans la figure c, il s'agit d'une capside vide avec ses capsomères creux allongés en périphérie (gross. × 300.000).

La figure d indique la symétrie axiale selon laquelle sont disposés les capsomères (gross. × 360.000).

Chaque particule apparaît constituée de 3 parties:

— *un corpuscule central ou noyau ou nucléoïde,* de forme hexagonale, ayant un diamètre moyen de *77,5 millimicrons.* Dans certains cas, il est absent et la capside semble vide.

— *la capside*, icosaédrique, entourant le noyau, mesurant 105 millimicrons de diamètre, composée d'éléments juxtaposés, les *capsomères*, au nombre de 162, polygonaux en coupe transversale (hexagonaux, plus rarement pentagonaux). Le diamètre des capsomères est de 9,5 millimicrons. Ils ont l'aspect de tubes creux, allongés et disposés selon une symétrie axiale de 5, 3, 2.



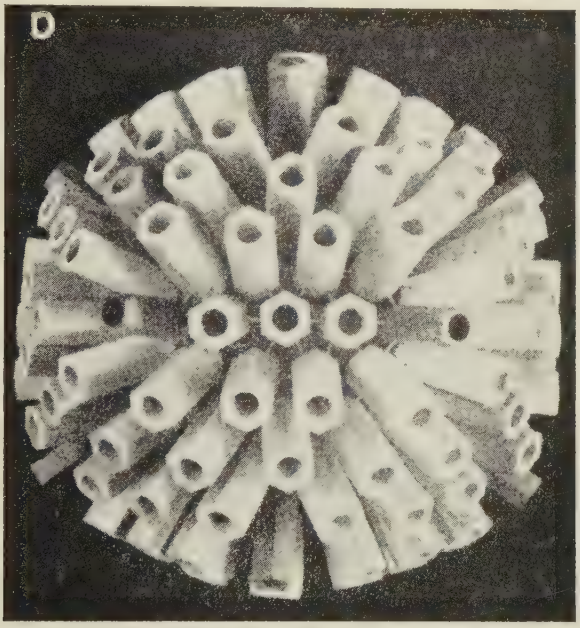
4 particules virales montrant la capside et l'enveloppe (gross. × 345.000, d, × 230.000) (Wildy).

— *l'enveloppe* entourant une ou parfois 2 ou 3 capsides (180 millimicrons) de forme et de taille variables (145 à 205 millimicrons), son aspect plus dense que le contenu donne l'impression d'une membrane.

Quand les particules virales sont intra-nucléaires, elles possèdent une seule enveloppe; elles en ont 2 quand elles

sont intracytoplasmiques ou extracellulaires. On pense que la 2e enveloppe se forme à partir d'éléments de la membrane nucléaire quand le virus la traverse pour passer du noyau dans le cytoplasme. Mais sa formation est sans doute sujette à des variations puisqu'elle peut parfois entourer 2 noyaux.

Signification de ces particules vues au microscope électronique.



Modèle de bois constitué par 150 prismes creux hexagonaux et 12 prismes pentagonaux - Forme icosaédrique (Wildy).

Elles représentent sans discussion possible le virus herpétique. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Il est difficile d'en préciser l'élément actif. Pour Wildy, le noyau et la capside représentent l'élément fonctionnel du virus, c'est-à-dire le « *virion* », par analogie avec les polio- et adénovirus. C'est « l'unité infectieuse », selon la conception de Lwoff (182). L'enveloppe serait un matériel étranger

constitué au moment de la pénétration des particules virales dans le cytoplasme. L'extrême variation de la forme de ces enveloppes serait à l'appui de cette hypothèse.

C. — **Constitution chimique**

Peu d'études chimiques précises ont été faites.

— *Le corpuscule central* des particules virales est constitué d'acide désoxyribonucléique : Epstein (91).

— *La capside* représente l'enveloppe protéique de poids moléculaire 500 000. Chaque capsomère serait constitué de 5 ou 6 subunités de poids moléculaire 80 000.

— *L'enveloppe* est de nature lipoprotéique, selon Franklin. Enfin on ne connaît au virus herpétique ni enzymes, ni hémagglutinine.

D. — **Adsorption**

Le virus herpétique est facilement adsorbé quand on le met en contact avec le kaolin, le noir animal, le collodion.

E. — **Propriétés électrophorétiques**

Les substances qui servent de support au virus ont une charge négative et se déplacent vers l'anode (Lepine).

F. — **Résistance**

Le virus herpétique est très fragile et sa conservation est difficile. Il ne semble pas exister de relation entre la stabilité des souches et leur aspect en culture de tissus, notamment avec la production de structures syncytiales. Il est possible que les souches produisant en membrane chorio-allantoïdienne les plus petites pustules, soient les plus stables.

Le virus herpétique est détruit par divers agents physiques et chimiques que nous allons passer en revue.

a) *Rôle des agents physiques*

La température :

La chaleur : en suspension, le virus herpétique est détruit en 5' à 100°, en 30' à 52°, en 24 h à 37°, en 3 ou 4 jours entre 22° et 37°.

La dessication lui permet de résister 30' à 90°, mais il est détruit en 30' à 100°.

Le froid : le virus est plus résistant au froid qui permet sa conservation.

A + 4°, nous avons pu conserver plusieurs souches pendant 8 à 15 jours. Au delà, nous avons constaté une baisse importante du titre infectieux, puis l'inactivation du virus en moins d'un mois.

Le virus se conserve mieux dans un congélateur à — 20° ou — 70°. A — 20°, nos souches ont ainsi gardé leur activité pendant au moins 4 mois, selon le milieu de conservation.

Mais le virus herpétique est sensible aux congélations - décongélations répétées, qui en font baisser le titre infectieux comme l'ont montré Speck et coll. (264).

L'exposition aux rayons ultra-violets inactive le virus en 30' à 1 h, alors que les rayons infra-rouges sont sans effet.

Le virus herpétique peut supporter des *dilutions* élevées. Ainsi Levaditi a obtenu une encéphalite mortelle chez le lapin par inoculation intra-cérébrale d'une dilution de virus à 10^{-6} (176).

Enfin, il résiste aux *ultra-pressions* entre 1 000 et 2 000 atmosphères.

b) *Rôle des agents chimiques*

Le virus herpétique peut résister à un *pH* compris entre 8,4 et 4,6. Mais il est labile à pH 3. Ce caractère sert d'ailleurs à sa classification (Cooper).

La bile (Levaditi et Harvier) le détruit ainsi que les solvants organiques, tels que l'*alcool*, le *chloroforme*, quand

le virus est en suspension; la dessication lui permet de résister à l'alcool absolu pendant 18 h à 4°.

Comme les virus respiratoires et à la différence des entérovirus, le virus herpétique est détruit par l'*éther*.

Dans une *solution de phénol à 1 p. 100,* il résiste pendant 15' à la température ambiante, mais il est détruit après 3 jours (Levaditi, Harvier). *Dans une solution de phénol à 5 p. 100,* il est inactivé en 10 h à 4°.

Le virus est tué par les *phosphatases alcalines et acides,* mais pas par la *trypsine,* la *pepsine,* la *ribonucléase,* la *ptyaline,* la *lipase*. En présence de blanc d'œuf, il est inactivé rapidement à 37°.

Les *antiseptiques* atténuent ou inactivent le virus, en particulier le sublimé et le permanganate de potassium. Il est atténué par le *formol;* ce caractère a été appliqué par Levaditi à un essai d'immunisation active des animaux par un virus herpétique traité par le formol.

Divers *colorants* (fuchsine rouge et bleu trypan, bleu de méthylène...) détruisent le virus en quelques heures.

En culture de tissu (rein de lapin), Verdi et coll., cités par Lippi (178), ont montré que l'*héparine* protège les *cellules* contre l'effet cytopathogène du virus, alors que, dans les mêmes conditions, la *protamine* et le *lyzozyme* sont sans action.

Les *antibiotiques* ont une action nulle sur le virus herpétique.

Nous étudierons plus loin l'action des premières *substances antivirales* (I.D.U., virustat).

G. — **Conservation**

Etant donné l'extrême fragilité du virus herpétique, sa conservation, en fragments d'organes, en œuf embryonné ou en cultures de tissu, pose des problèmes.

a) *Les milieux de conservation*

La glycérine tamponnée est utilisée surtout pour conserver des fragments d'organes infectés. On emploie une glycérine faiblement acide (pH = 7,1), selon la formule de Lepine:

— solution de diphosphate de sodium : 17,5 ml
— solution de monophosphate de potassium : 7,5 ml
— eau distillée : 475 ml
— glycérine : 500 ml

pour un litre de glycérine à 50 p. 100.

La conservation en glycérine doit toujours être associée à la réfrigération. Levaditi et Harvier ont ainsi conservé des souches pendant 2 ans.

Le virus adapté à l'œuf peut être conservé sur membrane chorio-allantoïdienne dans de la glycérine à 50 p. 100 pendant plusieurs semaines.

De nombreux auteurs utilisent du *sérum physiologique* à un pH de 7,2, additionné de 10 p. 100 de *sérum de poulain* ou *de lapin* ou de 0,5 p. 100 de *gélatine*, ou de 0,1 p. 100 de *jaune d'œuf*.

Le lait est considéré actuellement par de nombreux auteurs, notamment par Speck (264), Lepine (169), comme le meilleur milieu de conservation du virus herpétique.

On utilise un lait écrémé en poudre dissout dans de l'eau distillée et stérilisé à l'autoclave à 105° pendant 20'. Le produit pathologique est mélangé à parties égales avec le lait ainsi préparé. Nous avons utilisé ce milieu pour conserver la plupart de nos souches de virus herpétique, en cultures de tissus (rein de singe, thyroïde, cellules KB). Ainsi nous avons conservé une souche à — 20° pendant 8 mois, au titre de 10^{-2} alors que la même souche cultivée sur les mêmes cellules (rein de singe), mais conservée sans lait avait perdu son pouvoir pathogène en 2 mois. On peut également centrifuger la culture de tissu infecté et conserver séparément dans du lait, le culot cellulaire et le liquide surnageant. Lepine a montré que le virus se conservait mieux dans le culot cellulaire.

b) *Rôle des facteurs environnants*

La température : comme nous l'avons vu, le froid seul permet au virus herpétique de survivre. La température la meilleure pour une longue conservation est de — 70° (congélateur à neige carbonique).

Le pH idéal pour la multiplication, puis la conservation du virus est de 7 à 7,5.

La *dessication*, ou mieux la *lyophylisation* permettent une conservation beaucoup plus longue. Ainsi Lepine a pu garder pendant plus d'un an à + 4° du matériel lyophylisé, mais à la condition que celui-ci ait été dilué au demi dans du lait avant lyophylisation.

En résumé, le virus herpétique dont le diamètre moyen est de 150 à 200 millimicrons, est constitué de 3 parties (noyau, capside, enveloppe) dont la structure a pu être précisée grâce au microscope électronique. Sa constitution chimique est encore mal connue. Sa fragilité est extrême et sa conservation difficile.

CHAPITRE II

PROPRIÉTÉS CULTURALES ET CYCLE DE MULTIPLICATION DU VIRUS HERPÉTIQUE

On peut obtenir la culture du virus herpétique par 2 méthodes. L'une utilise la membrane chorio-allantoïdienne ou le sac vitellin de l'œuf embryonné, l'autre fait appel aux cultures de tissus.

Nous les étudierons successivement.

A. — Culture en œuf embryonné

Appliquée dès 1931 par Goodpasture, Woodruff et Buddingh (122), à l'étude du virus vaccinal, cette méthode s'est ensuite développée et a permis le diagnostic des infections herpétiques grâce à l'isolement du virus, l'étude de son cycle de développement et la préparation d'antigènes pour la réaction de fixation du complément.

a) Technique

La technique la meilleure est l'inoculation à la *membrane chorio-allantoïdienne* d'embryons de poulet de 1 à 13 jours. Les procédés d'inoculation ont été bien décrits par Beveridge et Burnet (32) puis par Buddingh et Scott (189). Après 48 à 72 h d'incubation à 37°, les membranes ino-

culées sont prélevées et examinées dans une boîte de Pétri contenant du sérum physiologique. S'il s'agit d'un virus adapté à l'œuf ou s'il est inoculé en quantités suffisantes, les lésions spécifiques sont observées d'emblée. Mais il faut faire souvent 2 ou 3 passages.

On peut inoculer également le produit pathologique dans le *sac vitellin* de l'œuf embryonné, ce qui provoque la mort de l'embryon en 48 à 72 h.

b) Les lésions obtenues sur membrane chorio-allantoïdienne

Dans un premier temps apparaissent de petits éléments punctiformes blanchâtres très superficiels, visibles à la loupe ou au faible grossissement microscopique. Puis la membrane présente un épaississement marqué de l'aire inoculée et des pustules isolées ou confluant en une masse gris blanchâtre. Dans les lésions anciennes peut s'observer une zone de nécrose centrale. Le diamètre des pustules varie de 0,5 à 2 mm et leur nombre dépend de la quantité et de la virulence du virus inoculé. Ceci permet le *titrage* du virus d'après le nombre des pustules obtenues (« pock-counting » de Burnet).

Scott (189) a étudié la *rapidité de croissance du virus* sur membrane chorio-allantoïdienne: lente dans les 6 premières heures, elle devient plus rapide de la 7e à la 17e heure, puis se ralentit entre 24 et 48 h. C'est également sur membrane chorio-allantoïdienne infectée que Miss Anderson (5), puis Watkins (286) ont étudié récemment le cycle de multiplication du virus. Nous y reviendrons plus loin.

Crouse et coll. (71) ont montré que 90 p. 100 des plages blanchâtres obtenues renferment des *inclusions* nucléaires éosinophiles caractéristiques, dès 20 h après l'inoculation. On peut les mettre en évidence sur des coupes fixées et colorées.

Morgan, Ellison et Moore (201, 202) ont étudié de telles coupes au microscope électronique et ont constaté l'existence dans le noyau et le cytoplasme de particules virales caractéristiques.

c) Diagnostic différentiel

Beveridge et Burnet (32) ont établi les critères morphologiques permettant de différencier les lésions herpétiques des images non spécifiques. La lésion caractéristique doit avoir une forme circulaire, un centre opaque pouvant devenir nécrotique et être entourée d'un halo dû à l'infiltration mésodermique par des cellules inflammatoires.

Les lésions produites par le *virus vaccinal* sont parfois difficiles à distinguer. En principe, l'herpès donne des vésicules plus petites, légèrement ovales ; la nécrose centrale et l'infiltration mésodermique périphérique y sont beaucoup moins marquées. Mais dans tous les cas, l'étude histologique permet de faire la distinction.

B. — **Ensemencement en culture de tissus**

La méthode d'isolement la plus rapide et la plus couramment utilisée actuellement est l'ensemencement en culture de tissu et la mise en évidence de l'effet cytopathique du virus herpétique.

Dès 1929, Rivers (234) avait réussi à cultiver le virus sur cellules de cornée de lapin, Andrewes, Levaditi, Parker et Nay sur testicule de lapin, Akazaki sur cellules épithéliales de lapin. De même, Gastinel et Reilly l'avaient isolé sur cerveau d'un embryon de poulet, et Magrassi en 1936, sur cerveau d'embryon de lapin (193). Tous ces auteurs (cités par Lippi, 178), utilisaient in vitro des tissus, qu'on savait sensibles in vivo au virus herpétique. Il fallut attendre 1949 pour que Enders, Weller et Robbins démontrent à propos du virus poliomyélitique que l'affinité tissulaire des virus in vivo ne se retrouve pas en culture de tissus, les virus pouvant manifester in vitro leur effet cytopathique dans de très nombreux systèmes cellulaires.

De plus, à partir de 1952, l'emploi des antibiotiques pour la préparation des milieux de culture et de la méthode de trypsination pour la préparation et l'entretien des lignées cellulaires, ont permis le développement considérable des cultures de tissus.

a) *Cultures sensibles au virus herpétique*

De très nombreuses lignées cellulaires utilisées en virologie sont sensibles à ce virus : aussi nous rappellerons seulement les plus utilisées.

Nous les diviserons en 2 groupes : les cultures d'explants primaires et les cultures de cellules souches.

Les cultures d'explants primaires peuvent être d'origine animale ou humaine.

— Parmi celles d'*origine animale*, nous citerons :
  — *les cellules trypsinisées de rein de lapin*, qui seraient pour Barski, Lamy et Lepine (18) et pour Chu et Varren (63) le système de choix pour la culture du virus herpétique.
  — *les cellules trypsinisées de rein de singe*, couramment utilisées.
  — *les cellules trypsinisées de rein de chat* (Crandell, 70).
  — *les cellules d'embryons de poulet ou de cane :* cœur, poumon, mésocéphale.

— Parmi celles d'*origine humaine*, il faut citer :
  — *les cellules d'amnios et les fibroblastes embryonnaires humains.*
  — *les cellules trypsinisées de rein.*
  — *les cellules trypsinisées de thyroïde*, qui ne sont pas encore d'usage courant. Nous avons utilisé ces dernières avec succès et avons ainsi obtenu à plusieurs reprises avec la même souche de virus un titre infectieux 2 fois plus élevé qu'en cellules de rein de singe.

Les *cultures de cellules souches* sont également nombreuses et toutes sensibles au virus herpétique. Nous mentionnerons :

— les cellules Hela provenant d'un épithélioma du col utérin humain,

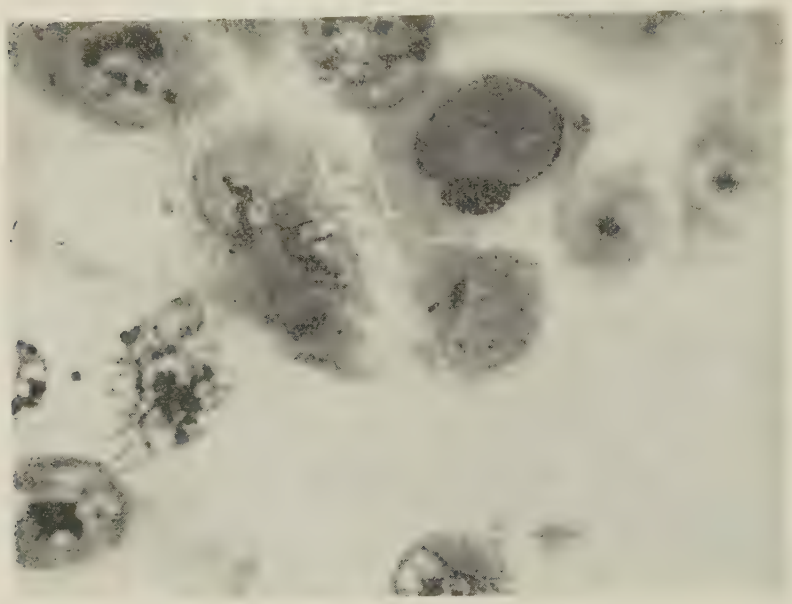
— les cellules KB provenant d'un épithélioma spino-cellulaire de la langue,
— les cellules Hep 2,
— les cellules L provenant de fibroblastes de souris,
— les cellules FL d'origine amniotique.

Effet cytopathique du virus herpétique cultivé sur cellules de rein de singe : observation directe au gross. × 200, sans préparation.

Il est intéressant de connaître toutes les cultures de tissus sensibles au virus herpétique pour permettre son étude sur des lignées cellulaires nombreuses afin d'établir son spectre d'affinité cellulaire, tout comme on détermine un germe en bactériologie d'après ses affinités pour différents milieux de cultures. Citons à ce sujet, les travaux de Barski, Lepine, Lamy (18, 19, 20). On connaît ainsi des différences de sensibilité selon les souches, d'après le titre infectieux obtenu après passage du virus sur plusieurs systèmes cellulaires.

Parmi tous ceux que nous avons cités, les explants primaires sont les plus sensibles ; la première place est tenue

par les cellules de rein de lapin ; viennent ensuite : les cellules de rein, de thyroïde et d'amnios humains, puis les cellules de rein de singe et enfin les cellules d'embryons de poulet. Parmi les systèmes cellulaires que nous avons utilisés, les plus sensibles ont été : les cellules de thyroïde et de rein humains, puis les cellules de rein de singe et les cellules KB.



Effet cytopathique du virus herpétique cultivé sur cellules de rein de singe, en tube à lamelle colorée à l'hémalun-éosine et observé au gross. × 100 : présence d'une inclusion nucléaire éosinophile caractéristique.

b) *Effet cytopathique*

— L'infection d'une culture cellulaire par le virus herpétique se traduit par l'apparition de lésions caractéristiques visibles au microscope optique sans préparation.

— L'aspect de ces lésions cellulaires peut être connu de façon précise grâce aux procédés de fixation et de coloration, grâce à la méthode des anticorps fluorescents et enfin surtout par l'emploi du microscope électronique.

1° *Effet cytopathique observé au microscope sans préparation.*

Quelle que soit la culture de tissu utilisée, le virus herpétique détermine des lésions identiques qui permettent souvent de le reconnaître ou du moins de le suspecter.

— *12 à 16 heures* après l'inoculation, des foyers apparaissent dans la nappe cellulaire formant un tapis continu. Ces foyers sont constitués tout d'abord par quelques cellules arrondies, réfringentes, qui se séparent les unes des autres et créent ainsi une solution de continuité dans la culture.

— *Vers la 48e heure*, les foyers sont plus étendus et plus nombreux et les cellules qui bordent les espaces vides semblent avoir subi un gonflement. Quand elles sont assez nombreuses, elles donnent un aspect « en grappe de raisin ». Toutefois, elles ne s'agglutinent pas les unes les autres, ce qui permet de faire la différenciation avec l'effet cytopathique des adénovirus, où les cellules en grappe apparaissent beaucoup plus accolées et siègent surtout, du moins au stade de début, à la périphérie de la culture.

— *Enfin, après 3 à 5 jours*, les lésions envahissent la totalité des cellules et celles-ci se décollent de la paroi du verre.

La généralisation des lésions, entraînant la destruction complète de la culture, dépend de l'importance de l'inoculation et de la nature des cellules. Pour une même lignée cellulaire, la destruction est plus rapide en tubes roulants qu'en tubes stationnaires; ceci permet de supposer que l'infection cellulaire se fait non seulement par contiguité, mais par l'intermédiaire de la phase liquide dans laquelle le virus est libéré. Le virus herpétique étant rapidement inactivé à 37°, ses chances d'infecter de nouvelles cellules sont sans doute augmentées en tubes roulants.

Malgré l'aspect caractéristique des cellules infectées par le virus herpétique et observées sans préparation dans les jours qui suivent l'inoculation, l'étude des lésions après fixation et coloration est indispensable.

2° Effet cytopathique après fixation et coloration.

Les lésions cellulaires sont essentiellement des lésions nucléaires. Nous mentionnerons cependant en dehors de ces lésions classiques, l'action du virus herpétique sur les mitoses et l'apparition sous l'effet de certaines souches de cellules géantes multinucléées.

Lésions cellulaires proprement dites

— La première manifestation est la disparition du nucléole, qui s'accompagne d'un remaniement du matériel nucléaire. A ce stade, en effet, la chromatine apparaît plus dense et irrégulière, sous forme de masses colorées en bleu-violet par la coloration habituelle à l'hémalun-éosine. Il n'existe aucune modification du cytoplasme qui se colore seulement par l'éosine d'une façon plus intense que dans les cas de cellules saines.

— Dans un deuxième temps, la chromatine semble repoussée à la périphérie, contre la membrane nucléaire, qu'elle souligne d'un épais liseré basophile, réalisant ainsi le phénomène de la *margination de la chromatine.*

Au centre du noyau et souvent séparé de la membrane nucléaire par un halo clair, apparaît le classique *corps d'inclusion.* Son aspect est homogène, ses contours régulièrement arrondis, il est coloré en rouge-orange par l'hémalun-éosine et il est Feulgen négatif. Ces inclusions ne prennent pas la coloration des acides ribonucléique ou désoxyribonucléique, car elles ne contiennent ni l'un ni l'autre.

Toutefois, 12 heures après l'infection, Osterhout (219) utilisant l'acridine-orange a vu une coloration jaune-verte apparaître dans le cytoplasme, parallèlement à une augmentation du titre infectieux. Quand le virus se forme dans le noyau qui est déjà coloré en jaune-vert, puisqu'il contient de l'acide désoxyribonucléique, on ne peut pas le distinguer de celui-ci.

Mais une fois passé dans le cytoplasme, normalement coloré en rouge-orange, on peut distinguer l'acide désoxy-

ribonucléique viral qui donne cette coloration jaune-verdâtre décrite par Osterhout.

Il n'est pas dans notre intention d'entreprendre une étude comparative des diverses inclusions nucléaires virales. Rappelons toutefois que l'inclusion du virus varicelle-zona a un aspect voisin sinon identique, et que certains types d'anénovirus posent parfois un problème cytologique délicat. Quoi qu'il en soit, ces lésions observées dans les différents systèmes cellulaires *in vitro* sont comparables à celles décrites depuis longtemps *in vivo* : ainsi sont retrouvés les corpuscules de Lipschutz (classés ensuite dans les inclusions de type A de Cowdry) et même la dégénérescence ballonnisante des cellules de Unna.

A côté de ces lésions classiques, quelques auteurs ont observé, dans certaines conditions, l'apparition de *cellules géantes*. Ce sont de grandes cellules multinucléées, arrondies ou rétractiles ou de véritables plages plasmodiales. Elles se forment par un *mécanisme de fusion*, bien visible en contraste de phase ou au microscope électronique.

Hoggan en 1959 (140, 141) a observé ces structures syncytiales après passages en série d'une souche d'herpès avec cellules FL, en présence de sérum humain antiherpétique. Il a isolé ainsi 2 types de virus caractérisés par leurs propriétés culturales. De même, Nil et coll. en 1961 (216) ont isolé in vitro, sur cellules FL, 2 types de virus à partir d'une souche d'herpès isolée du liquide des vésicules d'un sujet atteint d'herpès labial. L'un provoquait la formation des inclusions nucléaires classiques, l'autre des cellules géantes multinucléées.

Mac Nair Scott et coll. (191) ont fait l'étude comparative de 2 souches d'herpès différentes par leur aspect en cultures de tissus. Aucun élément n'a permis de distinguer les couches formant des syncytiums de celles qui donnent l'aspect classique. Seule leur activité hexokinasique s'est révélée différente aux stades précoces de l'infection.

Cette propriété de donner des cellules géantes n'est pas particulière au virus herpétique, puisqu'elle appartient aussi

aux virus de la rougeole, de la maladie des inclusions cytomégaliques, des oreillons, aux myxovirus parainfluenzae et au virus respiratoire syncytial. Leblois et Aerts (165) travaillant sur le virus vaccinal, ont fait récemment une mise au point de cette question.

On peut se demander si la propriété de faire apparaître des cellules géantes appartient à toutes les souches d'herpès ou si elle est apparue à la suite d'un phénomène *de mutation*, in vivo ou in vitro en culture de tissu.

Ce serait pour certains un phénomène distinct de l'infection cellulaire: O'Donovan (218) a montré que l'irradiation par les rayons X de cellules Hep 2 infectées par une souche d'herpès à cellules géantes réduit considérablement le nombre des syncytiums, sans modifier le taux d'adsorption du virus sur les cellules. Par ailleurs, Roizman (238) a mis en évidence la production de virus au sein des syncytiums et la possibilité pour ces cellules géantes d'incorporer des cellules en mitose.

Ce même auteur a étudié le rôle des *facteurs en cause* dans la production de cellules géantes.

La concentration en particules infectantes a une action certaine. Comme l'ont montré Lepine et Chany (cités par Leblois, 165), pour les myxovirus et les virus para-influenzae, Roizman a observé d'autant plus de syncytiums avec le virus herpétique que l'infection initiale était plus faible. Ces auteurs expliquent la formation des syncytiums par un processus de cytophagie qui se créerait entre cellules infectées et cellules saines; si l'infectation est trop massive, toutes les cellules seraient infectées et la cytophagie ne pourrait se produire par suite de l'absence de cellules saines.

D'autres facteurs interviennent, notamment la température, la nature de la culture cellulaire dans les rapports virus-cellule hôte. Hoggan et Roizman (140) ont montré qu'en présence de faibles quantités de gamma-globulines ou de sérum immun spécifique, les syncytiums subsistent et continuent à s'accroître. Roizman pense que le virus échappe à l'action des anticorps sériques en se propageant par l'intermédiaire des prolongements intercellulaires des

syncytiums. Cette progression des particules virales par voie tissulaire est peut-être une démonstration in vitro de l'inefficacité de l'immunité humorale dans les récidives d'infection herpétique.

Action du virus herpétique sur les mitoses

Stoker et Newton (266) puis Wildy (297) ont montré que le virus herpétique empêche la multiplication cellulaire. Cette action du virus sur les mitoses, encore peu étudiée, est intéressante car elle apporte un nouvel élément au problème des rapports virus-cellules hôtes.

— Des *mitoses anormales* apparaissent 2 heures après l'infection et atteignent leur maximum 3 à 6 heures après; ensuite, elles diminuent, puis disparaissent des cultures observées au bout de 24 heures.

— Par ailleurs, le virus herpétique *réduit le nombre des mitoses normales* par rapport à des cultures témoins.

L'infection n'étant pas suivie par une accumulation de cellules à un stade donné de la mitose, il semble que le virus n'agit pas en bloquant un stade particulier du cycle mitotique, comme la colchicine par exemple. Il agit probablement sur plusieurs stades de la mitose.

— Si une cellule est infectée plus d'une heure ou 2 avant le début de la mitose, la prophase peut être inhibée.

— Si l'infection a lieu juste avant la mitose, celle-ci se produit, mais elle est anormale. En particulier, les chromosomes apparaissent épaissis et raccourcis.

Le mécanisme d'inhibition cellulaire par le virus herpétique est difficile à préciser: on invoque l'atteinte précoce du nucléole, l'impossibilité de former un fuseau chromatique.

3° *La méthode des anticorps fluorescents.*

Particulièrement intéressante en virologie, puisqu'elle met en évidence la localisation de l'antigène viral qui se forme dans les cellules infectées, cette technique a été appliquée à l'étude du virus herpétique par Lebrun (166),

Ross (241), O'Dea (217). Le marquage à la fluorescéine de sérum anti-herpétique, après un temps de contact avec les cellules infectées par le virus herpétique montre une fluorescence nucléaire.

4° *L'aspect des lésions cellulaires au microscope électronique.*

Il a été bien étudié par Stoker (268). Observées in vitro en culture de tissu, les lésions sont identiques à celles produites in vivo chez l'animal ou chez l'homme.

La margination de la chromatine, phénomène précoce, paraît due à l'épaississement d'un réticulum à grains fins répartis le long de la membrane nucléaire. Ce réticulum présente à peu près la même texture que les nucléoles avec lesquels il est parfois en continuité.

— 12 heures après l'inoculation, le réseau nucléaire présente des particules denses, centrales ou périphériques, adhérentes à la chromatine marginale.

— Après 26 heures, ces particules existent non seulement dans le noyau, mais aussi dans le cycloplasme et à la surface des cellules. Ces particules sont identiques au virus herpétique, avec leur masse centrale dense entourée d'une ou deux membranes selon qu'elles sont situées dans le noyau ou le cytoplasme.

— Après 96 heures, ces particules virales sont surtout nombreuses à la surface cellulaire, dans les invaginations du cytoplasme.

— A un stade plus avancé de l'infection, les particules deviennent plus volumineuses, régulières et arrondies. Ces amas de particules représentent ce qui correspond le mieux aux corps d'inclusion visibles après fixation et coloration au microscope optique. Mais on ne retrouve pas les grosses inclusions éosinophiles qui caractérisent le stade final de l'infection herpétique au microscope optique. Il est possible qu'elles soient en partie des artefacts dus à l'action brutale des fixateurs sur des noyaux en cours de désintégration. Elles représentent à ce stade une masse amorphe, vide de tout matériel vivant, véritable cicatrice de l'atteinte nucléaire antérieure par les particules virales.

En résumé, nous avons étudié les lésions produites par le virus herpétique après inoculation en œuf embryonné ou en culture de tissus. Dans ces 2 cas, les lésions cellulaires sont identiques, mais elles sont plus facilement et surtout plus rapidement obtenues en culture de tissus, tous les systèmes cellulaires étant sensibles au virus herpétique.

L'effet cytopathique, facile à reconnaître au microscope optique sans préparation, peut être précisé grâce aux procédés de fixation et de coloration ; il consiste essentiellement en une atteinte du noyau cellulaire avec margination de la chromatine et apparition d'une inclusion éosinophile du type A de Cowdry. Dans certaines conditions, on peut observer des cellules géantes multinucléées. Par ailleurs, le virus herpétique est responsable de mitoses anormales et d'une diminution des mitoses normales.

La méthode des anticorps fluorescents de Coons et l'emploi du microscope électronique ont permis d'étudier avec précision des lésions cellulaires.

Ainsi peuvent être connus les rapports *virus-cellule hôte* et le cycle de multiplication du virus herpétique, dont nous allons maintenant étudier les différentes phases.

C. — **Cycle de multiplication du virus herpétique**

Quelle que soit la méthode d'étude utilisée, ce cycle est toujours le même ; il est actuellement presque complètement élucidé.

— Sur membrane chorio-allantoïdienne, ce cycle a été étudié par Miss Anderson en 1940 (5), Mac Nair Scott en 1953 (189), Wildy en 1954 (296), Watkins en 1960 (286) avec des résultats comparables.

— Les travaux ont été plus nombreux en cultures de tissus. Citons en particulier, Stoker et Ross (267), Wildy et coll. (300), Watkins (287).

Les procédés permettent d'étudier la multiplication du virus dont la mesure de l'activité enzymatique des cellules infectées (Ackermann) et l'établissement de courbes de

croissance par titrage du virus dans le liquide surnageant prélevé à intervalles réguliers.

Citons, à ce propos, la méthode des plages préconisées par FARNHAM en 1958 (99) pour titrer avec plus de précision le virus, l'utilisation des anticorps fluorescents (ROSS, ORLANS, 1958), l'observation des lésions au microscope électronique (STOKER et ROSS, 1958).

Le cycle de multiplication du virus herpétique a été schématisé par WILDY en 1954 (296, 53). Il comprend quatre phases :

1 — *La période d'adsorption* dure de 30 à 60'. Le virus est alors fixé sur les cellules et ne peut plus être retiré par lavage ou broyage de celles-ci.

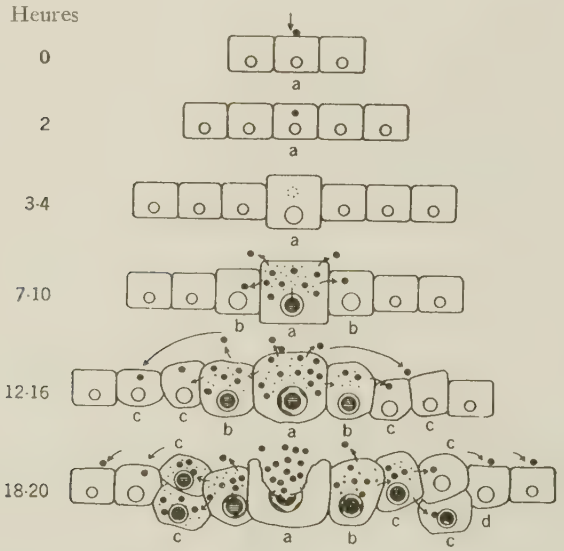


Schéma du processus d'infection herpétique sur membrane chorio allantoïdienne (WILDY)

○ : particule virale infectieuse.

● : virus en cours de multiplication.

⁘ : inclusions intranucléaires.

Selon Watkins, le complexe virus-cellules peut être considéré comme divisé en 4 fractions différentes :

A = 63 p. 100, fraction non infectante et non sensible à l'antisérum 2 heures après l'adsorption.

B = 16 p. 100, fraction infectante et sensible à l'antisérum pendant 6 heures après l'adsorption.

C = 2 p. 100, fraction infectante et insensible à l'antisérum pendant au moins 6 heures après l'adsorption.

D = 19 p. 100, fraction non infectante et non sensible à l'antisérum pendant la période d'adsorption.

A la fin de la 2e heure, la moitié du virus adsorbé *a pénétré* dans les cellules et commencé à inhiber les mitoses.

2 — Cette période est suivie d'une *phase d'éclipse* durant 6 à 9 heures (Stoker et Ross) durant laquelle aucune particule virale ne peut être décelée dans les cellules. Selon Watkins, 3 hypothèses peuvent expliquer cette phase d'éclipse : ou bien le virus est libre, mais devenu non infectant, ou bien il est entouré d'un matériel cellulaire le rendant inactif, ou bien il est lié aux cellules de façon irréversible.

3 — *La phase de maturation* s'observe entre la 7e et la 12e heure et correspond à l'apparition de nouvelles particules virales dans le noyau de quelques cellules. Une faible partie de ce virus est très vite libérée dans le milieu extracellulaire, tandis que la plus grande partie s'accumule probablement dans des cellules jusqu'à leur nécrose.

4 — *La phase de libération* débute à partir de la 15e heure et se poursuit plusieurs heures.

De nombreuses particules virales s'observent alors dans le noyau, le cytoplasme et à la surface des cellules infectées ; il existe d'autre part une nécrose des premières cellules infectées et une prolifération des cellules adjacentes.

Mais on ne sait pas encore très bien si la libération du virus se fait par passage du noyau dans le milieu extérieur en traversant le cytoplasme, ou si elle est due simplement à la lyse cellulaire.

D'autre part, la formation de nouvelles particules virales semble être localisée essentiellement dans le noyau. Mais on peut se demander si le cytoplasme ne peut pas lui aussi en synthétiser. Peut-être ce problème sera-t-il résolu par la méthode des anticorps fluorescents.

Effets des facteurs environnants sur la multiplication du virus herpétique

De nombreux facteurs interviennent sur le cycle de multiplication du virus herpétique.

Nous n'envisagerons que les plus importants.

a) *Effets de la température*

En 1959, Farnham et Newton (99) ont étudié des cultures de cellules Hela infectées et placées à 4°, 37° et 40°.

— L'adsorption n'est pas influencée.

— La pénétration du virus dans les cellules est optima à 37° (100 p. 100), plus faible à 30° (< 50 p. 100) et très faible à 4° (< 10 p. 100).

— La maturation du virus et sa libération sont moins rapides et plus faibles à 30° qu'à 37°.

b) *Effets de la composition du milieu de culture*

Le rôle des électrolytes est démontré par la faiblesse de l'adsorption en solution glucosée isotonique (0,001 p. 100). D'autre part, un milieu déficient en glucose et glutamine synthétise beaucoup moins de virus qu'un milieu normal: Vester Lewis (283).

c) *Effets du pH du milieu de culture*

Le pH optimum pour la multiplication du virus herpétique est de 7 à 7,5. Or l'infection des cellules en culture entraîne une augmentation de la production d'acide lactique et une acidification du milieu. On saisit donc l'importance de maintenir ce milieu au voisinage de la neutralité.

d) *Effets de l'hydrocortisone*

Ils sont intéressants à étudier in vitro, puisqu'on connaît les dangers de l'utilisation des thérapeutiques cortisonées chez l'animal et chez l'homme infectés.

Elle altère le métabolisme des hydrates de carbone dans les cellules Hela infectées par le virus herpétique: Fisher et Fischer (107). Pour Wheeler (293), l'adjonction de 1,5 à 10 µg/cc d'hydrocortisone au milieu de culture de cellules Hela infectées, ne modifie pas la quantité de virus produite. Ce stéroïde semble seulement retarder et diminuer la dégénérescence non spécifique des cellules.

e) *Action de l'interféron*

Les études récentes ont montré que le virus herpétique comme le virus de la pseudo-rage, n'est pas inhibé par cette substance cellulaire.

Toutefois Allison (4), à partir de cellules infectées par le virus du polyome, a obtenu des substances douées de pouvoir d'interférence sur la multiplication du virus herpétique. Bien que ces substances présentent certaines propriétés identiques à l'interféron d'Isaacs, il existe cependant certaines différences permettant de les distinguer.

D. — **Etudes biochimiques des cellules infectées**

A partir de 1950, Crouse et coll. (71), Wolman et Behar (303) ont essayé d'éclaircir la nature et la signification des corps d'inclusion du type A de Cowdry. Citons aussi les travaux récents de Newton et Stoker en 1958 (213) et Wildy en 1961 (297). Ils portent essentiellement sur l'étude du métabolisme de l'acide désoxyribonucléique (DNA) dans les cellules infectées par divers procédés: dosages chimiques, méthode quantitative de Feulgen, expérience avec la thymidine marquée par 3 H (Newton et Mc William, 212).

Pendant les 5 premières heures de l'infection, on note une petite diminution de DNA dans les noyaux.

Puis son taux augmente de la 6e à la 10e - 12e heure. Il est supérieur de 20 à 40 p. 100 par rapport à celui des cellules témoins.

Enfin, à la 24e heure, le taux de DNA est de nouveau bas. Ceci correspond au fait que le virus herpétique semble se développer initialement dans le noyau, puis le quitter laissant une cicatrice intranucléaire représentée par l'inclusion de type A de Cowdry, masse amorphe, vide de toute particule virale.

CHAPITRE III

POUVOIR PATHOGÈNE EXPÉRIMENTAL

Grüter en 1913 établit la première méthode d'isolement du virus par inoculation à la cornée de lapin. Par la suite, on a étudié le pouvoir pathogène de l'herpès chez de nombreux animaux infectés par des voies diverses. L'infection expérimentale de l'animal provoque toujours l'apparition d'une immunité humorale et tissulaire durable.

A la suite de l'étude du pouvoir pathogène expérimental chez l'animal, nous envisagerons les résultats de l'herpès expérimental humain.

A. — **Pouvoir pathogène expérimental chez l'animal**

a) Le lapin

C'est l'animal de choix pour l'étude du virus herpétique. Il peut être infecté par des voies diverses.

La *voie cornéenne* est la plus fréquemment utilisée. Elle consiste à pratiquer à l'aide d'un vaccinostyle des scarifications superficielles (habituellement 3 horizontales et 3 verticales) au niveau d'une ou des 2 cornées et à y appliquer le produit pathologique. Les résultats sont pratiquement toujours positifs quand on utilise un herpès récent prélevé directement sur l'homme ou l'animal; néanmoins, même après 1 ou 2 passages en culture de tissu, nous avons toujours observé des lésions spécifiques au niveau de la cornée de 10 lapins inoculés.

La *kérato-conjonctivite herpétique* du lapin débute 24 ou 48 heures après l'inoculation par l'apparition de vésicules

sur le trajet des scarifications. Le 3e jour est constitué le tableau de l'ulcération dendritique avec ses ramifications dichotomiques, bien visibles après instillation de fluorescéine. L'animal souffre et présente une conjonctivite intense avec chemosis et écoulement muco-purulent. Après une semaine, les lésions régressent laissant place à une taie cornéenne plus ou moins importante. La maladie a duré 15 jours. Mais des *complications* peuvent s'observer : loca-

Kérato-conjonctivite herpétique
observée 5 jours après scarification cornéenne chez le lapin.

lement, une *irido-cyclite* survient assez souvent vers le 7e jour ; au voisinage, on peut observer un *herpès nasal* homolatéral ; enfin peuvent se voir des complications générales : c'est l'*encéphalite herpétique*, survenant entre le 8e et le 10e jour, d'évolution habituellement mortelle.

Les prélèvements pratiqués au niveau des lésions cornéennes permettent d'isoler le virus herpétique pouvant

servir à infecter d'autres lapins, cette kératite étant *transmissible en série*. La virulence de la souche peut être ainsi augmentée.

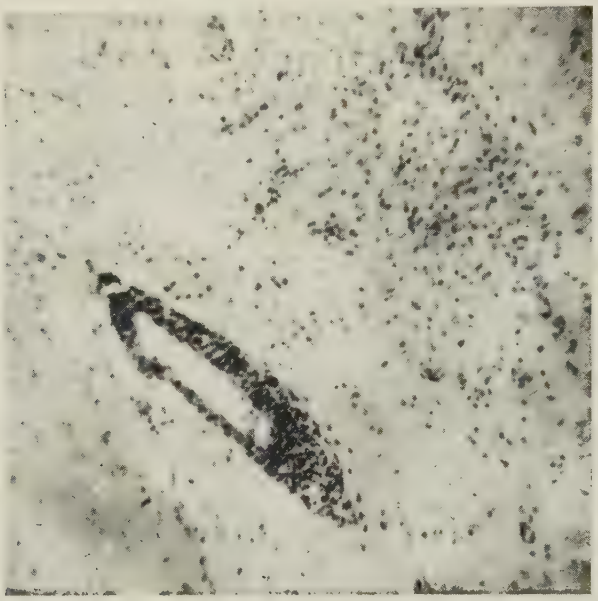
D'autre part, l'*examen histologique* permet d'observer des lésions caractéristiques : pendant les 4 premiers jours, les lésions sont surtout épithéliales (nécrose cellulaire, œdème intra-épithélial). Vers le 4e jour, on peut voir des cellules à noyau clair et à chromatine marginale (dégénérescence ballonnisante) pouvant renfermer des inclusions intranucléaires, décrites par Löwenstein (181). On observe également des cellules géantes multinucléées déjà signalées par Levaditi, Harvier et Nicolau (174). Elles auraient pour certains auteurs modernes une grande valeur diagnostique. L'épithélium finit par se nécroser, laissant le parenchyme à nu : c'est l'ulcère cornéen, caractérisé par la nécrose des lames superficielles, un œdème interlamellaire et une infiltration inflammatoire avec apparition de leucocytes. Cette nécrose est suivie d'un processus de réparation avec du tissu conjonctif jeune et un épithélium néoformé.

De Lavergne et coll. (164) ont montré en 1934, que la kérato-conjonctivite herpétique expérimentale du lapin s'accompagne toujours d'une méningite, même sans encéphalite clinique. Le liquide céphalo-rachidien renferme 300 à 400 cellules, dont 3/4 de lymphocytes et 1/4 de polynucléaires. La recherche du virus dans le LCR, par inoculation à l'animal, n'est pas toujours positive ; il est nécessaire de répéter les prélèvements et les inoculations, le virus pouvant être isolé tardivement, parfois au 10e jour. Ceci explique peut-être les échecs des isolements de virus herpétique dans les LCR humains.

L'encéphalite herpétique expérimentale peut, comme nous l'avons vu, compliquer une kératite. Elle peut aussi être obtenue directement par *inoculation intra-cérébrale* ou encore par *inoculation dans un nerf ou un muscle ou par voie intra-rachidienne* (myélite suivie d'encéphalite).

Elle débute 8 à 10 jours après une kératite, 24 à 72 heures après une inoculation intra-cérébrale.

Le lapin présente une agitation avec tics, myoclonies, mouvements de manège et perte du sens de l'orientation. Bientôt apparaissent des paralysies des pattes postérieures, puis antérieures, du nystagmus et des troubles sphincté-



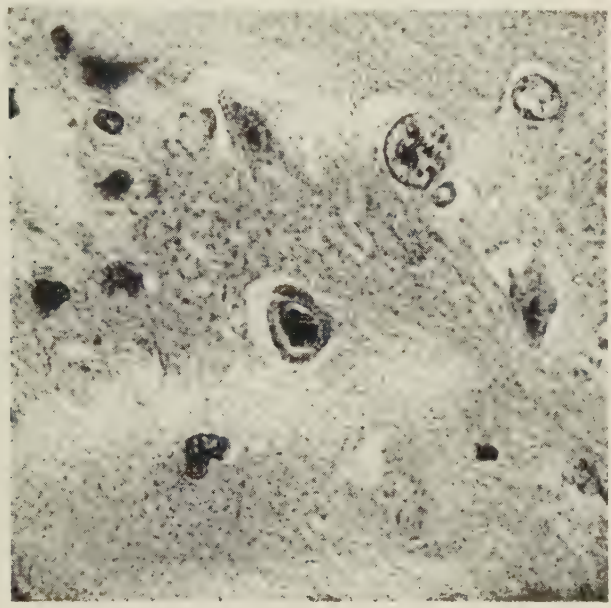
Encéphalite herpétique du lapin, 10 jours après scarification cornéenne. Manchons périvasculaires (gross. × 100).

riens, enfin des troubles végétatifs; dyspnée, hyperthermie, et l'animal meurt dans le coma, 24 à 48 heures après le début. Il guérit exceptionnellement.

Parfois, la mort survient après une période d'hyperthermie de quelques jours, sans troubles neurologiques. Cette encéphalite est également *transmissible en série,* comme l'ont montré Doerr et Vöchting (79), pouvant donner l'encéphalite et la kératite.

A l'examen histologique, on observe les lésions suivantes: les méninges sont congestives et infiltrées de leucocytes; le cerveau présente des manchons leucocytaires périvasculaires et des zones de nécrose avec altération des neu-

rones : chromatolyse, neuronophagie et présence de corpuscules éosinophiles intranucléaires, décrits par Levaditi, Harvier et Nicolau (173, 174). Ils correspondent aux inclusions de Type A de Cowdry.



Encéphalite herpétique du lapin (gross. ×500).
Margination de la chromatine et inclusions acidophiles intra-nucléaires.

Da Fano a observé des corpuscules basophiles intracytoplasmiques (73). On admet actuellement que le virus herpétique est directement responsable des lésions cérébrales et qu'il ne s'agit pas d'un processus d'autodestruction (Lepine, 1931).

D'autres voies d'inoculation peuvent être employées chez le lapin, mais les résultats sont moins constants (Teissier, Gastinel et Reilly, 271).

— 4 jours après une *scarification cutanée*, apparaît une éruption vésiculaire typique, parfois suivie de paralysies et d'encéphalite.

— L'inoculation *intra-veineuse* peut entraîner une kératite et une encéphalite, si elle est associée à un traumatisme cérébral.

— Les *viscères* peuvent servir de porte d'entrée au virus, mais celui-ci n'y végète pas, sauf dans le testicule et la surrénale, où il détermine des lésions. Il se propage vers le névraxe et détermine une encéphalite.

— Enfin, l'inoculation au niveau des *muqueuses nasale, génitale, digestive* peut parfois être suivie d'encéphalite (Levaditi, 175).

Quelle que soit sa porte d'entrée chez le lapin, le virus herpétique peut atteindre le système nerveux. A ce phénomène, Levaditi a donné le nom de *neuroprobasie*. Ainsi s'expliquent les rapports entre la topographie de l'herpès cutané expérimental et des paralysies. D'autre part, l'inoculation dans un nerf est suivie d'une lésion correspondante de la moelle. Si le nerf est sectionné, le virus ne se propage pas, comme l'a montré Goodpasture, qui décrivit des lésions histologiques typiques sur les trajets nerveux des territoires infectés.

Les expériences de Levaditi et de Goodpasture prouvent la progression du virus herpétique le long des trajets nerveux, à la fois centripète et centrifuge. C'est une septinévrite ou septinévrie (Nicolau, Poincloux). Le virus progresse par voie lymphatique péri-nerveuse ou à l'intérieur du cylindraxe. La propagation par voie sanguine ou par le liquide céphalo-rachidien est vraisemblable, mais difficile à prouver.

Plusieurs facteurs interviennent pour favoriser la propagation du virus herpétique à l'encéphale à partir de la cornée par la voie du nerf optique: selon la virulence de la souche, Levaditi a distingué des souches « fortes » encéphalitogènes et des souches « faibles » seulement kératogènes. D'autres éléments entrent en jeu: la résistance de l'animal, l'adaptation de la souche au système nerveux, la topographie de la scarification cornéenne, les plexus nerveux ouvrant au virus la voie de l'encéphale étant essentiellement disposés à la périphérie de la cornée (Goodpas-

TURE). Le neurotropisme du virus herpétique peut être modifié s'il subit avant d'être inoculé au lapin un traitement préalable, tel qu'un passage en culture de tissu. D'autre part, il semble qu'une kératite expérimentale traitée à la cortisone se complique plus fréquemment d'encéphalite.

A la suite d'une première inoculation cornéenne du virus herpétique, le lapin devient réfractaire à une nouvelle inoculation au même niveau. Cette immunité locale apparaît dès le 15e jour après la guérison et dure environ 3 ou 4 mois. Mais l'autre cornée est également immunisée, ainsi que le cerveau ou le testicule. Ainsi le lapin présente une immunité générale que LEVADITI et NICOLAU considèrent comme la somme d'immunisations locales, partielles, grâce à la septinévrie.

Un grand nombre d'autres animaux sont sensibles au virus herpétique, surtout quand le lapin a servi d'intermédiaire.

b) LE COBAYE

Il est moins sensible que le lapin.

L'inoculation cornéenne détermine une kératite, non suivie d'encéphalite, mais le virus peut se trouver dans le cerveau. *La voie intra-cérébrale* est parfois suivie d'encéphalite. *L'inoculation cutanée,* par scarifications dans les flancs ou injections intra-dermiques dans les coussinets plantaires, est suivie d'une éruption vésiculeuse typique et parfois d'une encéphalite.

c) LA SOURIS

La sensibilité des *souriceaux nouveau-nés* de 1 à 2 jours a été démontrée par KILBOURNE et HORSFALL (154). 3 jours après une inoculation intra-péritonéale, ils meurent dans un tableau de dénutrition, cyanose, distension abdominale, par généralisation de l'infection herpétique.

Les *souris adultes* inoculées par voie intra-cérébrale, intra-péritonéale ou intra-veineuse, présentent une encéphalite mortelle, transmissible en série. Les lésions cérébrales sont typiques avec présence d'inclusions intra-nucléaires.

d) Le hamster présente une encéphalite avec lésions histologiques caractéristiques, après une inoculation intracérébrale.

e) Le rat blanc

L'infection cornéenne n'est pas toujours suivie de kératite, mais toujours d'encéphalite mortelle.

f) La réceptivité du singe varie selon les espèces (Levaditi), notamment en ce qui concerne l'atteinte du système nerveux. Ainsi le chimpanzé inoculé par voie cornéenne présente une kératite, sans encéphalite; comme chez l'homme, l'inoculation cutanée n'est jamais suivie d'atteinte nerveuse. Enfin, le singe devient vite réfractaire, rendant impossible les passages en séries.

g) Le mouton, le cheval, le chien et le chat sont réfractaires à l'infection herpétique.

L'étude du pouvoir pathogène expérimental du virus herpétique chez le lapin a permis de reconnaître sa double affinité pour les téguments et le système nerveux et de prouver sa progression le long des filets nerveux. Mais il ne permet pas de résoudre les problèmes relatifs à l'immunité chez l'homme, notamment en ce qui concerne les herpès récidivants, inconnus chez l'animal.

B. — **Pouvoir pathogène expérimental chez l'homme (Teissier, Gastinel, Reilly, 273)**

Pour provoquer une éruption herpétique chez l'homme, il faut partir, non pas d'une souche adaptée à l'animal, mais d'une souche directement prélevée sur l'homme (vésicule jeune cutanée ou oculaire par exemple). L'inoculation est pratiquée par scarification. On obtient en 48 heures un placard de vésicules typiques, évoluant vers la guérison en quelques jours, sans jamais donner de complications neurologiques. Les lésions herpétiques expérimentales sont *auto-inoculables* en série jusqu'au 6e ou 7e passage: puis

le virus s'épuise sur son hôte, mais reste virulent pour un autre individu.

L'herpès est en effet également *hétéro-inoculable :* il peut être transmis d'un sujet à un autre.

Levaditi avait soulevé l'hypothèse selon laquelle les herpès récidivants seraient dus à des souches particulières, mais l'expérimentation humaine n'a pas permis de confirmer cette idée.

L'herpès expérimental de l'homme demeure différent de celui de l'animal par l'absence de propagation au névraxe, par l'impossibilité d'obtenir une immunité locale ou générale.

CHAPITRE IV

ÉTUDE DU POUVOIR ANTIGÉNIQUE

Alors qu'un grand nombre de travaux sont consacrés à l'étude des anticorps antiherpétiques chez l'homme, il existe peu d'études précises sur la *structure antigénique du virus*. Citons néanmoins les travaux de Miss Hayward (135), Brown (50), Schneweis (249), Mlle Artzet (13).

Par centrifugation, les suspensions de virus herpétique peuvent être séparées en un dépôt de matériel infectant et une portion soluble possédant des propriétés antigéniques. Celle-ci est capable à la fois de fixer le complément et de donner des réactions cutanées allergiques chez l'animal hyperimmun. Il semble s'agir de deux antigènes solubles distincts: en effet, après traitement par la chaleur à 56°, pendant 30 minutes, cette fraction soluble n'est plus capable de fixer le complément mais elle peut encore provoquer des réactions cutanées (Jawetz). Il existe donc 2 antigènes solubles, l'un thermo-labile et fixant le complément, l'autre thermo-stable, responsable des réactions cutanées.

Les particules virales sont faiblement antigéniques et possèdent une légère activité de fixation du complément, alors que l'antigène soluble possède un degré d'activité presque égal à celui de la suspension initiale (90 à 95 p. 100).

Des études sérologiques récentes portant sur un grand nombre de souches d'herpès, permettent de penser qu'elles n'ont pas toutes la même structure antigénique. Ainsi, Schneweis (249), comparant 30 souches d'herpès au moyen des réactions de neutralisation et de fixation du

complément, distingue deux types sérologiques, 1 et 2 : leur structure antigénique fondamentale serait la même mais le type 2 (plus rare) possèderait un facteur antigénique supplémentaire, responsable de certaines différences biologiques entre les deux types : la propriété de former des cellules géantes en culture de tissu appartiendrait peut-être au type 2 ; celui-ci donnerait des vésicules plus grandes sur membrane chorio-allantoïdienne et enfin, il serait inactivé beaucoup plus vite que le type 1 à + 1°.

Avant d'aborder l'étude des anticorps anti-herpétiques chez l'homme, nous voulons dire un mot sur la parenté antigénique qui existe entre le virus de l'herpès simplex et le virus B du singe de Sabin. Celui-ci provoque la formation d'anticorps capables de neutraliser à la fois le virus B et le virus de l'herpès simplex hominis ; mais l'homme n'est pas immunisé contre le virus de Sabin car ses anticorps anti-herpétiques ne le neutralisent pas ou, du moins, à un taux très faible. Si ce virus pénètre chez l'homme à la faveur d'une blessure ou d'une morsure de singe porteur de virus, il présente une encéphalite, souvent mortelle. De même, quand le virus de l'herpès simplex, hôte habituel de l'homme et peu dangereux pour lui est introduit artificiellement chez un hôte inhabituel, comme le lapin, il entraîne une maladie grave. C'est pourquoi, on a pu dire que le virus B était l'équivalent pour le singe du virus de l'herpès simplex chez l'homme. Ces parentés épidémiologiques, cliniques (on connaît des stomatites de primo-infection du singe identiques à celles de l'homme) et antigéniques font soulever l'hypothèse d'un ancêtre viral commun à ces deux virus.

Le pouvoir antigénique du virus de l'herpès simplex se traduit par l'apparition d'anticorps spécifiques chez tout sujet infecté pour la première fois. Ceux-ci, mis en présence du virus, donnent lieu à une réaction antigène-anticorps, qu'on peut mettre en évidence par la réaction de neutralisation, la méthode de fixation du complément et les réactions cutanées allergiques.

A. — **Réaction de neutralisation**

a) Principes

La réaction consiste à rechercher la présence, dans le sérum d'un individu, d'anticorps spécifiques neutralisant les lésions produites par un virus herpétique de titre infectieux connu, soit sur l'animal, soit sur un œuf embryonné, soit en cultures de tissus.

Le sérum est inactivé par un chauffage à 56° au bain-marie pendant 30' afin d'éviter des réactions non spécifiques. Les sérums de référence utilisés peuvent être des sérums humains titrés ou être obtenus par immunisation du cobaye ou du lapin. L'inoculation à l'animal, à l'œuf ou en cultures de tissus doit être précédée d'une incubation préalable sérum-virus, pendant 1 à 2 heures. Pour permettre le titrage des anticorps neutralisants, on pratique des dilutions, pouvant porter soit sur le sérum, soit sur le virus. Les auteurs sont d'accord actuellement pour utiliser la méthode « virus constant - sérum variable » plus sensible que la méthode initialement utilisée par Burnet: « virus variable - sérum constant ».

Le virus utilisé comme antigène doit être titré et dilué de façon à ce que l'addition d'un volume égal de sérum neutralisant amène la dilution finale au taux de 50 DCT 50 p. 100.

Après incubation, le mélange sérum-virus ainsi préparé est inoculé à l'animal, à l'œuf embryonné ou en cultures de tissus.

Epreuve sur l'animal

— Ruchmann et coll. (cités par Lepine, 170) utilisent la souris inoculée par voie intracérébrale. Les résultats sont obtenus au bout de 20 jours.

— D'autres auteurs se servent du souriceau nouveau-né inoculé par voie intra-péritonéale.

Epreuve sur œuf embryonné

Elle est d'exécution plus facile et surtout plus rapide. L'inoculation peut se faire :

— soit sur *membrane chorio-allantoïdienne* où on observe une réduction du nombre des vésicules punctiformes obtenues au moins égale à 50 p. 100, en présence d'anticorps (Burnet et Lush, 55).

— soit dans le *sac vitellin* (Jawetz). Cette méthode serait plus simple que la précédente.

Epreuve en cultures de tissus

La neutralisation se traduit par l'absence d'effet cytopathique dans les tubes inoculés avec le mélange virus-sérum préalablement incubé. Le titre du sérum en anticorps neutralisants correspond à la dilution la plus élevée empêchant complètement l'apparition des lésions. Cette méthode, simple, rapide et économique est actuellement la plus utilisée. Nous l'avons toujours employée pour la recherche et le titrage des anticorps neutralisants dans toutes nos observations de primo-infection herpétique.

b) Résultats

Selon Burnet (54), 90 p. 100 des adultes possèdent des anticorps neutralisants herpétiques, apparus à la suite d'une infection herpétique de l'enfance. Les anticorps obéissent à *la loi du « tout ou rien »* ; ou bien les sujets ne possèdent pas d'anticorps, ou bien ceux-ci existent à un taux élevé et constant.

Ce principe du « tout ou rien » a été longtemps admis sans discussion, alors qu'il ne cadre pas avec les données immunologiques habituelles et n'implique aucune titration réelle du taux des anticorps.

Par la suite, il a été battu en brèche par tous les auteurs (Kilbourne et Horsfall, Rose, Buddingh, Jawetz) qui ont titré les anticorps neutralisants par des méthodes précises (mélange virus constant - sérum en dilutions variables et incubation préalable d'une à deux heures avant l'inoculation ou l'ensemencement).

— *Au cours d'une primo-infection herpétique,* les anticorps neutralisants apparaissent entre le 4e et le 7e jour de la maladie; leur taux s'élève ensuite jusqu'à un maximum atteint vers le début de la 3e semaine. Il est généralement compris entre le 1/32e et 1/128e. Ce taux maximum se maintient généralement 2 à 3 semaines, puis il baisse jusqu'à une limite variable selon les individus. En cas d'herpès récurrent, ce taux d'anticorps neutralisants peut rester constant ou subir une élévation variable.

— *L'action des Ac neutralisants* sur le virus herpétique a été étudié in vivo et in vitro.

In vivo, Geller et coll. (cités par Lippi, 178) ont démontré que, quand ils apparaissent chez le malade atteint d'herpès, l'isolement du virus devient de plus en plus difficile. Par ailleurs, si l'on injecte du virus par voie intraveineuse à des volontaires possèdant des anticorps neutralisants, ce virus ne peut être retrouvé dans la circulation. Donc: les anticorps neutralisants inactivent le virus herpétique, mais ils ne protègent pas contre les récurrences.

In vitro, Andrewes (10) a montré que les cultures de tissu restent sensibles à l'infection herpétique, malgré la présence d'anticorps neutralisants. Mais l'infection reste localisée, d'après les travaux de Wheeler (291). On ne peut néanmoins en tirer des conclusions sur ce qui se passe in vivo, car il intervient chez l'homme d'autres facteurs que dans la simple réaction de neutralisation. D'autre part, pour tous les virus, la réaction antigène - anticorps n'est jamais définitive, la liaison cédant plus ou moins tardivement et le virus récupérant ainsi son pouvoir pathogène pour les cellules.

En résumé, les AC neutralisants apparaissent au cours de toute primo-infection herpétique et persistent ensuite à un taux variable, susceptible de fluctuations. Ils n'empêchent pas les récurrences, mais les limitent seulement.

B. — **Réaction de fixation du complément**

Cette réaction sérologique, si couramment utilisée dans le diagnostic des autres infections à virus, n'a été appliquée que récemment avec succès au diagnostic de l'herpès.

La présence d'AC fixant le complément avait été décelée dès 1922 par Levaditi et coll., mais les résultats obtenus étaient discordants et beaucoup d'auteurs attachaient peu de valeur à cette réaction.

Depuis quelques années, la préparation d'antigènes et de sérums de référence de bonne qualité a permis à cette réaction de retrouver sa valeur.

a) Principes

Préparation des antigènes.

Les premiers antigènes ont été préparés à partir de broyats de tissus ou de croûtes provenant de lésions cutanées humaines, ou à partir de broyats de cerveau.

Ils ont été abandonnés, devant les réactions non spécifiques obtenues.

Bedson et Bland en 1929 (25) ont utilisé un antigène préparé à partir de broyat de l'épiderme plantaire de cobaye infecté.

Dudgeon en 1950 (82) a obtenu de bons résultats avec un antigène préparé à partir de membrane chorio-allantoïdienne d'embryon de poulet infecté.

Néanmoins, certains sérums normaux peuvent fixer le complément en présence de membranes chorio-allantoïdiennes normales ou de leurs extraits (Lepine et Sohier).

Aussi, on préfère utiliser actuellement des extraits de sac vitellin et surtout les liquides allantoïques ou amniotiques d'œufs infectés par inoculation dans le jaune.

Ce mode de préparation de l'antigène a été utilisé pour la première fois en 1949 par Miss Hayward (135), et repris ensuite par Gadjusek et coll. (114), Coriell (66), Sohier (260) avec des résultats comparables.

Les sérums de référence utilisés sont:

soit des sérums humains, titrés

soit des sérums de cobayes ou de lapins immunisés.

Les sérums des malades seront prélevés à 2 reprises:

au début de la maladie (avant le 5^{e} jour)

et à la convalescence (15 jours après).

Technique de la déviation du complément.

Connue pour de nombreuses réactions de fixation du complément dans les maladies virales, la technique utilisée est celle de Kolmer. L'antigène, préparé à partir de membrane chorio-allantoïdienne d'œufs embryonnés infectés par le virus herpétique, est préalablement titré avec un antisérum spécifique de référence.

Dans les cas de primo-infection herpétique une étude quantitative est réalisée avec les sérums de la phase aiguë et de la phase de convalescence en pratiquant des dilutions de 2 en 2 du 1/8e au 1/512e.

Dans les recherches systématiques d'anticorps dans une population, une réaction de dépistage avec les sérums au 1/16e et au 1/64e est d'abord effectuée.

b) Résultats

— Brain (44) a trouvé une réaction franchement + dans 48 cas d'herpès et 45 p. 100 de réponses + chez 15 individus sains.

— Miss Hayward (135) a toujours obtenu une réaction + chez 13 sujets atteints d'herpès.

— Dudgeon (82) a obtenu une réaction — pendant les premiers jours d'évolution de 5 stomatites herpétiques et de 4 maladies de Kaposi, puis une réaction + à la convalescence.

— Gajdusek (114) étudiant 11 gingivostomatites et 3 maladies de Kaposi, confirme ces données.

Les AC fixant le complément apparaissent au cours de la 2e semaine d'évolution de toute primo-infection herpétique, parfois plus précocement dès le 4e jour. Leur taux augmente ensuite pour atteindre le maximum (1/32e à 1/128e) au cours des 3e ou 4e semaines d'évolution de la maladie. Leur taux diminue ensuite jusqu'à une valeur en principe constante, ne subissant pas de fluctuations lors des récurrences.

Valeur comparative des AC neutralisants et des AC fixant le complément.

1° *Toute infection herpétique primaire* est marquée par l'apparition d'anticorps spécifiques, décelables aussi bien par la réaction de neutralisation que par la réaction de fixation du complément.

Ces deux types d'anticorps apparaissent à peu près en même temps et suivent une évolution comparable. Ce fait a été vérifié par plusieurs auteurs : Nathalie en 1962 (209), Gajdusek en 1952 (114), Holzel en 1953 (143). Toutefois, il semble que le taux d'anticorps fixant le complément soit assez inférieur. On peut dire que dans tous les cas où les titres d'AC neutralisants sont élevés, ceux des AC fixant le complément le sont aussi : quand les AC neutralisants sont à un taux très bas, celui des AC fixant le complément est nul. Ceci peut expliquer quelques résultats équivoques obtenus par certains auteurs. Dans ces cas, on devra toujours doser à la fois les anticorps neutralisants et les anticorps fixant le complément pour affirmer le diagnostic.

Enfin, dans quelques rares cas, on ne trouve pas d'anticorps fixant le complément ; on a parfois pu incriminer les différences de souches des antigènes de fixation du complément, ou le manque de sensibilité de la réaction.

2° *La recherche des anticorps anti-herpétiques dans une population saine* donne des résultats comparables par la réaction de neutralisation et la réaction de fixation du complément.

Miss Hayward (135) a obtenu par ces deux méthodes sur 95 adultes sains :

80 p. 100 de réponses +.
20 p. 100 de réponses —.

Holzel (143) a obtenu les mêmes résultats sur 75 sérums d'adultes.

Seuls Lippi et Corso (179) ont obtenu par la réaction de fixation du complément des résultats très différents de

ceux obtenus par les autres auteurs par la réaction de neutralisation, sur une population saine. Sur 419 sujets de un mois à 88 ans, 19 p. 100 seulement présentaient des anticorps fixant le complément au 1/4.

En résumé, les réactions de neutralisation et de fixation du complément peuvent servir l'une ou l'autre au diagnostic des primo-infections herpétiques, car elles donnent des résultats comparables. Les deux réactions devront être faites en cas de résultats équivoques et dans certaines formes cliniques, de diagnostic plus difficile (méningo-encéphalites).

Sur le plan des recherches épidémiologiques, la plupart des auteurs ont obtenu des résultats identiques par les deux méthodes.

C. — **Epreuves cutanées**

L'hypersensibilité cutanée aux extraits d'embryons de poulet infecté par le virus de l'herpès a été observée pour la première fois par Nagler en 1944 (207).

a) Techniques

L'antigène utilisé provient de suspensions de membranes chorio-allantoïdiennes ou de liquide amniotique d'embryons de poulets infectés ; celles-ci sont centrifugées et le pouvoir infectant est détruit par chauffage à 56° pendant 2 heures ou par les rayons U.V.

Anderson et Kilbourne (7) préparent l'antigène cutané à partir du liquide de suspension de culture de tissu infecté (1961). L'épreuve de Nagler consiste à inoculer 0,01 à 0,05 ml d'antigène dans la peau de l'avant-bras et de faire un témoin. Une papule arrondie de diamètre supérieur à 1/2 cm survient en 18 à 24 h. : la réaction dure 2 à 3 jours. Cette réaction cutanée porte le nom de Skin-test (Nagler).

b) Résultats

— Nagler a toujours obtenu une réaction + chez les sujets ayant eu une infection herpétique.

— Shubladze et Huan-ci-Scian (cités par Lippi, 179) ont effectué, en 1959, cette réaction cutanée chez 209 individus.

— Sur 106 sujets ayant eu une infection herpétique, on trouve 80 p. 100 de réactions cutanées +.

— Sur 103 sujets n'ayant pas d'antécédents herpétiques cliniques, on trouve 32 p. 100 de réactions cutanées +.

Les réactions négatives des sujets ayant eu un herpès s'expliquent peut-être par l'utilisation d'un antigène dans lequel ne sont pas représentées toutes les variétés antigéniques du virus herpétique.

Les auteurs sont d'accord pour admettre que les anticorps donnant lieu à la réaction cutanée apparaissent en même temps que les AC neutralisants et les AC fixant le complément.

Pour Mac Nair Scott (187), ceci est vrai entre 10 et 50 ans, mais les réactions cutanées seraient — aux deux pôles de la vie.

En conclusion, l'apparition d'anticorps neutralisants ou fixant le complément chez un sujet infecté pour la première fois par le virus herpétique, est un phénomène actuellement bien établi ; les anticorps peuvent être dosés de façon rapide et précise, apportant la preuve du caractère primaire de l'infection. Mais des inconnues persistent quant à la structure antigénique du virus, notamment en ce qui concerne l'existence possible de types antigéniques différents. Les méthodes modernes, telles que l'immunofluorescence, permettront probablement de résoudre rapidement ces problèmes.

DEUXIÈME PARTIE

LES ASPECTS CLINIQUES DE LA PRIMO-INFECTION HERPÉTIQUE

INTRODUCTION

Les formes cliniques de la primo-infection herpétique sont multiples. Nous étudierons successivement les différents aspects qu'elle peut revêtir selon l'âge et selon la localisation, de même que les caractères cliniques et évolutifs des lésions.

Nous envisagerons, tout d'abord, deux types d'infection herpétique spectaculaire du très jeune âge: la maladie herpétique généralisée du nouveau-né et l'hépatite herpétique du nourrisson. Nous étudierons ensuite les aspects cliniques de la primo-infection herpétique au niveau:

— de la peau,

— des muqueuses,

— de l'œil et de ses annexes,

— du système nerveux.

Nous terminerons par l'étude de certaines formes rares et non évocatrices d'infection herpétique.

CHAPITRE I

MALADIE HERPÉTIQUE DU NOUVEAU-NÉ

Chez le nouveau-né, l'infection herpétique se manifeste habituellement par une atteinte polyviscérale, réalisant la maladie herpétique généralisée néo-natale. Celle-ci peut donner lieu à deux tableaux cliniques :

— *L'herpès viscéral ou septicémie herpétique appelée encore hépatite herpétique,* en raison de l'atteinte anatomique hépatique particulièrement marquée et constante. Son évolution est pratiquement toujours mortelle (26 cas dans la littérature résumés dans le tableau n° 1).

— *L'encéphalite herpétique,* où les signes neurologiques dominent le tableau clinique. Elle peut évoluer parfois vers la guérison, mais souvent au prix de séquelles neurologiques sévères (6 cas dans la littérature résumés dans le tableau n° 2).

Depuis la rédaction de ce travail, nous avons eu connaissance dans la publication de Möbius (199) de quelques observations de maladie herpétique généralisée, publiées par W.-W. Johnson, S. Arje et coll., H. Bell et coll., V. Vortel et coll., K. Kawaï et coll.

A. — Herpès viscéral généralisé (Septicémie herpétique ou hépatite herpétique du nouveau-né)

Historique

Hass en 1935 (133) a publié la première observation d'une hépatite herpétique chez une prématurée morte à

14 jours dans un tableau de septicémie: le diagnostic a été posé grâce à la découverte des lésions anatomo-pathologiques typiques dans le foie et les surrénales.

J.-J. Quilligan et J.-L. Wilson, en 1951 (228) ont, pour la première fois, isolé le virus herpétique dans les vésicules cutanées et le foie d'un nouveau-né, associant ainsi aux données anatomo-pathologiques la preuve virologique de l'infection herpétique. Citons également les observations de Zuelzer (311), 1952, Pugh (227), 1954, Mac Dougall (184), 1954, Colebatch (64), 1955, Tucker (279), 1960.

En France, les publications de M. Lelong, Le Tan Vinh et Alison (168), puis de Debré R., Mozziconacci, Rivron E. et Habib R. (75), ont porté plus spécialement sur les lésions histologiques observées post-mortem. Lamy et collaborateurs en 1960 (160), associent au diagnostic anatomo-pathologique et virologique des preuves sérologiques. Citons, enfin, l'observation de R. Bernard et collaborateurs (29) et notre *observation personnelle* (210), déjà publiée sous le titre: la maladie herpétique du nouveau-né par N. Neimann, M. Pierson, E. de Lavergne, G. Rauber, S. Gilgenkrantz et D. Olive in *Ann. Péd. Sem. Hôp. Paris,* 1963, *10,* 27-31.

Résumé

de notre observation personnelle

L'enfant Se... Sophie est admise à l'âge de dix jours à la Clinique de Pédiatrie et de Puériculture pour syndrome infectieux et anorexie. Quatre jours avant l'accouchement, sa mère a présenté une stomatite aphtoïde, ainsi que son premier enfant âgé de dix-sept mois. L'évolution en fut spontanément favorable.

L'enfant pesait à la naissance 4 000 grammes et son comportement fut normal pendant les six premiers jours. Le *septième jour,* elle refuse de boire, perd du poids et la température s'élève à 38°5. Le *dixième jour,* elle est hospitalisée. Elle pèse alors 3 850 grammes, la température est à 38°, l'état général médiocre. On note l'existence de fines vésicules à liquide clair au niveau des commissures

labiales et une hépatomégalie (trois travers de doigts). La fontanelle est bombante, le pharynx rouge. La radiographie pulmonaire montre des opacités nuageuses, des lobes inférieurs. Le liquide céphalo-rachidien est normal et stérile. Malgré les antibiotiques et l'injection de gamma-globulines, l'évolution va en s'aggravant: la fièvre persiste à 39°5 et on voit apparaître successivement: des lésions cutanéo-muqueuses (vésicules labiales, ulcérations linguales, conjonctivite), des troubles neurologiques (syndrome méningé, crises convulsives généralisées), des signes de grande insuffisance hépatique (ictère, hématémèses et moelena). L'enfant décède le *treizième jour* en hypothermie à 34° et collapsus.

Le diagnostic de maladie herpétique généralisée, suspecté grâce aux notions de contage maternel et à la multiplicité des signes cliniques, a pu être confirmé par la découverte des lésions anatomo-pathologiques spécifiques au niveau du foie et des surrénales, et surtout par l'isolement et l'identification d'un virus herpétique dans les prélèvements ante-mortem (gorge, écouvillonnage rectal) et post-mortem (liquide céphalo-rachidien, cervelet, poumons, rate, foie, liquide conjonctival).

Le tableau clinique de l'herpès viscéral généralisé du nouveau-né est celui d'une infection sévère d'évolution rapidement mortelle. Deux notions peuvent parfois orienter le diagnostic:

— l'existence de lésions cutanéo-muqueuses de type herpétique,

— des antécédents récents d'herpès cutané ou muqueux chez la mère.

Terrain - Contamination

Le nouveau-né atteint est très souvent un prématuré, parfois un jumeau (observations III, VIII, IX, XVII). Son poids de naissance est donc faible: inférieur à 1 kg 500 dans deux observations, inférieur à 2 kg 500 dans 9 obser-

	Auteurs	herpès de la mère	P. N.	Début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	S. cardio-pulmon.	S. nerveux	S. hémorragiques	Ictère - Foie Rate	Troubles digestifs	T°	Age de la mort	Ana-Path.	Virologie	Sérologie
I	Hass(G.M. 1935 (133)		1kg350	11e jour				-Hématémèses -Moelena		anorexie	↘	14 j.	Foie + surrénales +		
II	Quilligan (J.J.) Wilson(J.L) 1951 (228)	gingivo-stomatite depuis 9 j. avt. accouchem.	?	7e jour	vésicules au niveau du thorax	dyspnée cyanose	torpeur convulsions opisthoronos				↗	12 j.	Foie +	Peau + Foie +	Mère A. N. : + 4 sem. après stomatite
III	Zuelzer (W.W.) STulberg (C.S.) 1952 (3II)	herpès génital récurrent début grossesse	1kg330 jumeau	5e jour	-conjonctivite - vésicules : paupières, bras D, temp D -stomatite	dyspnée	somnolence	- Hématémèses	Ictère	diarrhée	↗	13 j.	Foie + surrén. + poumons+ reins +	Foie +	Mère A. N. : + 12 j. après accouchement
IV	Zuzer (W.W.) Stulberg (C. S.) 1952 (3II)		2kg550	5e jour	1 pustule vaccinale (vac. anti-variol. à 3 jours) - 2 pustules sur tronc	cyanose	somnolence	- Hématémèses	Ictère Hépato-splénomégalie Proth\ 10%		↗	10 j.	Pustules+ Foie + Rate + Oesoph. +		
V	Zuelzer (W.W.) Sfulberg (C.S.) 1952 (3II)		2kg180	8e jour	-conjonctivite -ulcérations palpébrales	dyspnée			Proth. 20%	diarrhée	-	9 j.	Foie+ Surrén. + Poumons+ Rate + Reins + Oesoph. + Estomac+		
VI	Zuelzer (W.W.) Sfulberg (C.S.) 1952 (3II)		2kg380	6e jour	-conjonctivite -ulcération cutanée(main)			Hémorragies aux points de piqûres			-	6 j.	Foie + Surrén. + Rate + Oesoph. +		
VII	Zuelzer (W.W.) Stulberg (C.S.) 1952 (3II)	Etat fébrile au moment accoucht.	2kg980	5e jour		dyspnée cyanose S. radio	opisthotonos	-Moelena -Hémorragies aux points de piqûres -Hématémèses	Ictère Hépato-mégalie		↘	7 j.	Foie+ SUrrén. + Poumon+ Rate + Moelle os+		
VIII	France(N.E.) Wilmers (M.J.) 1953 (II2)	urticaire + fièvre au moment accoucht. pdt. 48 h	2kg300 1er jumeau	4e jour		cyanose	hystagmus convulsions	Hématémèses	Ictère		↗↘	7 j.	Foie +		

IX	France (N.E.) Wilmers (M. J.) 1953 (II2)	urticaire + fièvre au moment accoucht.	2kg350 1er jumeau	11e jour			somnolence convulsions	-Moelena -Hématémèses	Ictère	Anorexie	–	16 j.	Foie +		
X	Pugh (R.C.B.) Newns (G.H.) Dudgeon (J.A.) 1954 (227)		3kg090	8e jour	Stomatite	cyanose		Pétéchies		Vomissements	↗	42 j.	Foie +	Foie +	Mère A. N. = taux élevé Enfant : t. faible
XI	Mac Dougall (R.A.) Beameer (P.R.) Hellerstein (S.) 1954 (I84)		3kg060	6e jour				-Hémorragies cutanées. -Moelena - Hématémèses			↗ puis ↘	12 j.	Foie +	Foie +	
XII	Lelong (M.) Alison (F.) Le Tan Vinh 1955 (I68)		2kg410	6e jour		cyanose			Ictère	Anorexie		9 j.	Foie + Surrén. + Oesoph. + Rate + Myocarde+		
XIII	Debré (R.) Mozzinonnacci (P.) Rivron (E.) Habib (R.) 1955 (75)		3kg230	1er j. hospit. à 2 m1/2	-éruption érythém. et purpurique généralisée -stomatite -laryngite	radio : opacité ss clav. D		Hémorragies cutanées et muqueuses	Ictère précoce hépatomégalie Proth. : 59 %		–	2m1/2	Foie + Rate + Péricarde+ Oesoph. + Surrén. +		Mère A. N. = 0 trois mois après l'accouchement
XIV	Williams (A.) Jack (I.) 1955 (30I)		3 kg	6e jour		-pneumopathie -tachycardie	somnolence convulsions	-Hématémèses -Pétéchies	Hépatomégalie	Vomissements diarrhée	–	12 j.	Foie + Surrén. + Oesoph. + Poumon +	Foie +	Mère A. F. C. =0
XV	Williams (A.) Jack (I.) 1955 (30I)		1kg500	Hospit. 1er j. début réel 6e jour	rash érythématomaculaire	cyanose néonatale Atélectasie	somnolence		Ictère	Diarrhée	↗	11 j.	Foie + Surrén. +		
XVI	Colebatch (J.H.) 1955 (64)		3kg	12e jour	-vésicules purul. (main D, jambe G et dos) -ulcér. palais				Splénomégalie		↗	7 j.	Foie +		
XVII	Colebatch (J.H.) 1955 (64)		1kg500 jumeau	5e jour		cyanose dyspnée			Ictère	Vomissements diarrhée	↗	5 j.	Foie +	Cerveau+ Foie +	

XVIII	Ericson (H.) Ivemack (B.J.) Johnson (T.) Zetterström (R.) 1958 (94)		2kg650	8e jour	-rhinopharyngite -conjonctivite	pneumopathie	méningite à staphylo		Hémorragies cutanées Hépatomégalie		↗	15 j.	Foie + Rate + Surrén. + Oesoph. + Coeur + Cerveau +		
XIX	Bird (T.) Gardner (P.S.) 1959 (36)		à terme	21e jour	1 vésicule cutanée dorsale	collapsus	convulsions		Hépato-Spléno-mégalie			22 j.	Foie + Surrén. + Vésicule +	Foie +	
XX	Lamy (M.) Jammet (M.L.) Granjon (A.) Veslot (J.) Daniel (P.) Nezdof (C.) Cottin (C.) 1960 (160)	rupture utérine fièvre à 39° à 8 mois	2kg850 8 mois mort apparente	6e jour		pneumopathie	convulsions		Ictère 2e jour			8 j.	Foie + Rate +	Foie +	Mère : A. N. =0 A. F. C. =0 4 mois après l'accouchement
XXI	Felder (J.) Mühletaler (J.) Kreck (V.) 1960 (101)		3kg900 une sem.	3e jour		cyanose troubles conduction auriculaire	convulsions	-Hématémèses -Moelena	Hepato-spléno-mégalie	Anorexie Diarrhée		14 j.	Foie + Surrén. + Oesoph. +	Foie + Surrén. + Oesoph. + Coeur + Cerveau+	Mère: A. N. = 0 A. F. C. =0
XXII	Tucker (E.S.) Scofield (G.F.) 1961 (279)	épisode fébrile après accht.	2kg740	5e jour		cyanose foyers d'opacité disséminés (radio)	somnolence		Hépato-mégalie	Anorexie		8 j.	Foie + Surrén. + Oesoph. +		
XXIII	Tucker (E.S.) Scofield (G.F.) 1961 (279)			13e jour	éruption vésiculeuse généralisée	insuffisance respiratoire						15 j.	Poumons+ Foie + Surrén. + Pancréas+ Reins+		
XXIV	Bernard (R.) Payan (H.) Tamalet (J.) Audibert (G.) 1961 (29)		2kg450	10e jour	-éruption vésiculeuse (oreilles, langue, thorax, membres) -hydrocèle	cyanose dissoc. aur. ventr. opacité des deux champs pulmon.			Subictère Hépato-mégalie	Anorexie Vomissements		20 j.	Poumons+ Foie + Myocarde+	Cerveau+ Vésicule+ Hydrocèle+	
XXV	Neimann (N.) Person (M.) de Lavergne (E.) Gilgenkrantz (S.) Olive (D.) 1962 (210)	stomatite 4 j. avt. accouche et 5j. ap. ainsi que le 1er enfant	4 kg	7e jour	vésicules palpébrales et labiales exanthème (tronc) ulcérations (langue) conjonctivite	cyanose opacités pulmonaires	nuque raide convulsions	-Hématémèses -Moelena	Ictère Hépato-mégalie	Vomissements diarrhée		13 j.	Foie + Surrén. +	Gorge + Silles + L.C.R. + Cervelet + Poumon+ Rate +	
XXVI	Möbius (G.) Möbius (M.) 1963 (199)	épisode fébrile 8 j. avt accoucht	2kg450	8e jour		cyanose pneumopathie		Hémorragies nasales et buccales		Candidose	↗	14 j.	Foie + Surrén. +	Foie + Oeil	

vations. Néanmoins, dans sept cas sur vingt-cinq, il s'agissait d'un nouveau-né à terme, pesant plus de 3 kilos.

La contamination par la mère est évidente quand celle-ci présente des antécédents d'herpès cutané ou muqueux pendant la grossesse: gingivo-stomatite dans 2 observations, herpès génital dans 1 observation. Mais, bien souvent, le nouveau-né est contaminé par une personne de l'entourage familial ou médical, dont le rôle passe souvent inaperçu.

Dans notre observation, l'enfant a été infecté par sa mère dans les premiers jours de sa vie: celle-ci a présenté une stomatite aphtoïde 4 jours avant l'accouchement, ayant duré 1 semaine. Elle a contaminé son nouveau-né et son premier enfant âgé de 18 mois, qui a présenté, lui aussi, une stomatite aphtoïde.

Clinique

Entre la naissance et l'apparition des premiers symptômes, s'écoule une phase de latence clinique, dont la durée est de 4 à 10 jours.

Brusquement, apparaissent des signes d'infection générale: l'enfant refuse de boire, devient fébrile ou, au contraire, hypothermique; des lésions cutanéo-muqueuses plus ou moins typiques peuvent apparaître; parfois, l'enfant est dyspnéique et la radiographie pulmonaire confirme l'existence d'une pneumopathie; plus rarement, on observe des signes neurologiques (convulsions, opisthotonos), mais dans tous les cas, l'atteinte hépatique existe et se traduit par un syndrome hémorragique presque constant, par un ictère ou par une hépatomégalie isolée.

A la période d'état, le tableau clinique comporte:

a) *Des lésions cutanéo-muqueuses :* Inconstantes, mais précieuses pour orienter le diagnostic. Leur apparition est généralement précoce.

1 — Lésions cutanées: Elles sont signalées dans *12 observations.*

— leur aspect est souvent typique: vésicules à liquide clair groupées en bouquets, siègeant au

niveau de la face ou du tronc, plus rarement au niveau des membres (III, XVI, XXIV);

— dans 4 observations, il s'agissait d'ulcérations nécrotiques de dimensions variables sans vésicules;

— enfin, dans l'observation XIII, il existait une éruption érythémato-purpurique n'évoquant en rien l'herpès.

2 — Lésions muqueuses: Elles se sont manifestées dans 9 observations sous forme de: conjonctivite séreuse (5 cas), stomatite érythémato-pultacée ou aphtoïde (5 cas), rhinite séreuse (1 cas), laryngite, avec vésicules sur l'épiglotte (observation XIII), hydrocèle (observation XIX).

b) *Des signes d'atteinte hépatique :* Ils sont constants, mais variables:

1 — L'ictère: Présent dans 12 observations, il apparaît habituellement au cours de l'évolution de la maladie; deux fois il a commencé très tôt (deuxième jour), dans les observations XIII et XVI.

2 — Le syndrome hémorragique: Signalé dans 14 observations, il a souvent dominé le tableau clinique, sous la forme d'hémorragies digestives (hématémèses et moelena), de pétéchies et de tendances hémorragiques aux points de piqûre.

Les épreuves de l'hémostase n'ont jamais été étudiées et on attribue habituellement ce syndrome hémorragique à l'atteinte hépatique.

3 — L'hépatomégalie clinique est inconstante (9 observations) alors qu'à l'autopsie, le foie est presque toujours augmenté de volume. Elle s'associe dans 4 cas (III, XVI, XIX, XXI) à une *splénomégalie* modérée.

4 — Les épreuves fonctionnelles hépatiques ont été rarement étudiées. On a noté un effondrement du taux de prothrombine dans trois cas (IV, V, XIII).

	Auteurs et références	Herpès de la mère	Poids de naissance	Age du début clinique	Lésions cutanéo-muqueuses	Signes pulmon.	S. nerveux et oculaires	L. C. R.	Gros Foie	T°	Evolution âge à la mort	Ana-Path.	Virologie	Sérologie
XXVII	Smith (M.G.) Lemcke (E.H.) Reames (H.R.) 1941 (257)		né à 8 mois	4e sem.			fontanelle tendue convulsions G	liquide sanglant stérile	-	↗	mort : 5 sem.	encéphale +	encéph. +	
XXVIII	Paillard (R.) Wildi (E.) Wirth (J.) 1950 (220)	Herpès vulvaire : -5e mois - accouch.	2kg900	6e jour	6e j : éruption vésic. cuir chevelu, tronc, membres conjonctivite ulcér. palais		11e j : s. méningés et encéphalitiques (convulsions) -kérato-conjonctivite	9e j : cellules : 185, albumine : 1,5 g, sucre : 0,49 sucre:0,77 12e j: leucocytes: 82, alb : 1g	-	↗ puis ↘	mort : 13 jours	encéphale+ (cortex du rhinencéphale)	encéphale + liq. vés. +	
XXIX	Florman (A.L.) Mindlin (R.L.) 1952 (109)		1kg417 triplet	11e jour	11e j : vésicules hémiface G et dos tronc, extrémités + langue, palais 5e mois : vésic. thorax	5 mois : pneumonie	21e j : convulsions générales 3m1/2 : chorio-rétinite aigue bilatérale cécité 5e m:opisthotonos, cécité ar. psycho-mt.	21e j : leucocytes : 150 albumine : 1g stérile	-	↗	Séquelles nerveuses graves		vésicules+ LCR -	A. N. Enfant : taux faible (à la convalescence)
XXX	Epstein (A.L.) Crouch (W.L.) 1954 (93)	Herpès vulvaire 1 sem avt. acct.	2kg950	6e jour	6e j : pustules oou 10e j : vésicules tronc, lèvres larynx	12e j : pneumonie lobe sup. droit	17e j : convulsions généralisées	6e j : cellules : 0 albumine : 0,75 g	-	↗	Séquelles nerveuses : baisse acuité visuelle. retard psycho-moteur		vésicules-	A.N. Enfant : 10e et 21e j :0 4 m) 1/64
XXXI	Lamy (M.) et Coll. 1960 (160)			6e jour	6e j : vésicules		méningite latente	cellules : 108	-	↗	guérison		vésicules+	A.F.C. Mère : 0
XXXII	Monnet (R.) Sohier (R.) Tommasi (M.) Fleurette (J.) 1961 (200)		3 kg	15e jour			15 j : mal convulsif 1 m : hydrocéphalie ulcération cornée G	15e j : lympho : 25, albumine : 1,3 g 1 mois : cellules : 145 albumine :9,8g sucre : 0,15g stérile	+	↗	mort : 1m. 3 sem.	encéphalite nécrosante pas d'inclusions	cerveau +	A. F. C. Mère : 0 Enfant : 22 j : 1/8 1/10 29 j : 1/4-1/8 42 j : 1/64-1/128

c) *Des signes cardio-pulmonaires :* Cliniquement, ils sont discrets, faits essentiellement de dyspnée et de cyanose. Dans 8 observations, la radiographie pulmonaire montrait des opacités nuageuses plus ou moins disséminées. Dans 2 cas, l'électrocardiogramme mettait en évidence une atteinte cardiaque: troubles de la conduction auriculaire (XVII), dissociation auriculo-ventriculaire (XIV).

d) *Des troubles neurologiques :* Discrets dans cette forme d'hépatite du nouveau-né, ils sont faits surtout de somnolence et d'apathie. Dans 7 observations, il existait des convulsions généralisées. Dans 2 cas, une attitude en opisthotonos.

Enfin, une seule fois, dans notre observation personnelle, on a isolé dans le liquide céphalo-rachidien xanthochromique le virus herpétique.

e) *Des signes digestifs :* Constants, ils n'ont rien de spécifique: anorexie, vomissements, diarrhée.

f) *Des signes généraux :* La température est modérément élevée (16 observations), parfois abaissée (1 observation). Le faciès est toxique, l'état général, très altéré.

g) *Examens biologiques :* Les hémogrammes montrent une anémie constante et une leucocytose inconstante. Les hémocultures sont négatives. Dans un cas (observation XVIII), une septicémie à staphylocoques était associée à la septicémie herpétique. Dans l'observation XXVI, il existait une candidose associée.

Enfin, les recherches bactériologiques faites au niveau des lésions cutanéo-muqueuses mettent parfois en évidence un germe associé (streptocoque, staphylocoque doré).

Evolution

Elle se fait toujours vers la mort dans un tableau de grande insuffisance hépatique ou surrénalienne. La durée de la maladie est de 5 à 10 jours en moyenne. Deux fois, elle a été nettement plus longue: 42 jours dans l'observation IX, 2 mois 1/2 dans l'observation XIII.

Diagnostic

Nous envisagerons rapidement les problèmes de diagnostic différentiel que peut poser le tableau de l'herpès généralisé du nouveau-né.

1 — *Les septicémies du nouveau-né :*

— à staphylocoques, streptocoques, pseudomonas aeruginosa, etc... l'examen bactériologique des prélèvements cutanés, les hémocultures seront précieux s'ils s'avèrent positifs.

— la syphilis congénitale pourra être affirmée sans difficultés quand la sérologie maternelle est positive, les antécédents de syphilis pendant la grossesse évidents, ou l'association clinique et sérologique concordante chez le nouveau-né.

2 — Très rarement, on peut évoquer le diagnostic d'une *réticulose aiguë histio-monocytaire*, type Letterer-Siwe, devant des lésions cutanées érythémato-squameuses et une atteinte pulmonaire. Les investigations hématologiques et les biopsies sont indispensables au diagnostic.

3 — Parmi les causes d'*ictères néo-nataux*, il faudra éliminer :

— *la maladie hémolytique par incompatibilité fœto-maternelle :* elle sera distinguée grâce à l'étude des groupes sanguins de la mère et de l'enfant et aux épreuves sérologiques appropriées.

— les *autres hépatites néo-natales*, qui prennent parfois une allure assez voisine :

  — l'hépatite à virus A ou B,

  — surtout la toxoplasmose congénitale : la recherche de calcifications intra-craniennes, de lésions oculaires (microphtalmie, choriorétinite) et surtout les épreuves sérologiques permettant de trancher le diagnostic.

  — Enfin, la maladie des inclusions cytomégaliques : elle donne un tableau clinique très voisin et pose le problème de diagnostic différentiel le plus

délicat. Seule, la recherche des cellules à inclusions cytomégaliques provenant de l'épithélium rénal, dans le culot urinaire et la ponction biopsie du foie permettent de la reconnaître.

B. — **Méningo-encéphalite herpétique du nouveau-né**

A côté des 25 cas de septicémie herpétique, le nombre de méningo-encéphalites du nouveau-né publiées est beaucoup plus réduit: depuis l'observation de Smith M.-G. et coll., en 1941 (257), on en relève six, dont deux en France (Lamy et collaborateurs, 160; Monnet et collaborateurs, 200).

Terrain - Contamination

Comme dans la forme généralisée, les nouveau-nés atteints sont généralement des prématurés. Dans une observation, il s'agissait d'un triplet pesant 1 kg 417. Dans deux cas, la mère présentait un herpès vulvaire au moment de l'accouchement.

Le début s'observe dans trois cas sur six au sixième jour. Il est parfois plus tardif: à 4 semaines dans l'observation XXVII.

Le tableau clinique se compose essentiellement des signes cutanéo-muqueux, puis des symptômes neurologiques.

a) *Les signes cutanéo-muqueux* existaient dans 4 observations. Ils revêtent le même aspect que dans la forme généralisée. Il faut noter l'existence d'une choriorétinite aiguë chez deux malades.

b) *Les symptômes neurologiques :*

Dans les observations comportant une atteinte cutanée ou muqueuse, ils apparaissent 5 à 10 jours *après* celle-ci.

Selon les cas, dominent le *syndrome méningé* (raideur de nuque, tension de la fontanelle), ou les *signes encéphalitiques* (convulsions généralisées, opisthotonos, coma).

Dans 4 observations sur 6, *le liquide céphalo-rachidien* comportait une pléiocytose (100 à 200 cellules) et une hyperalbuminorachie.

c) *Autres signes cliniques :*

Les signes d'*atteinte pulmonaire* sont rares. Ils n'existaient que dans une observation (XXIX). On n'observe jamais de signes d'atteinte hépatique: pas d'ictère, pas de syndrome hémorragique.

Evolution

Trois malades sur six ont évolué vers la mort en une à deux semaines.

Parmi les survies, un enfant a guéri complètement en un mois, deux ont guéri au prix de séquelles neurologiques sévères: choriorétinite, arriération psycho-motrice.

Diagnostic

Différents diagnostics peuvent être évoqués devant un tel tableau clinique.

La ponction lombaire et l'examen cyto-bactériologique du liquide céphalo-rachidien permettent d'éliminer une hémorragie cérébro-méningée et une méningite suppurée.

La *toxoplasmose* à sa période secondaire, avec encéphalite et chorio-rétinite peut être discutée. Là encore, la recherche des calcifications intra-cranienne et les épreuves sérologiques tranchent la discussion.

En conclusion,

la maladie herpétique du nouveau-né, rare, mais peut-être souvent méconnue, peut donner lieu à deux tableaux cliniques:

— l'herpès viscéral généralisé, d'évolution toujours mortelle;

— la méningo-encéphalite herpétique où la survie est possible dans 50 p. 100 des cas, mais, généralement, avec des séquelles graves.

Le diagnostic, parfois suspecté cliniquement, n'est bien souvent établi qu'après la mort (surtout dans la forme septicémique), à la vue des lésions anatomo-pathologiques typiques, ou grâce à l'isolement du virus herpétique à partir des organes lésés.

Il faut savoir néanmoins que, même dépourvu d'anticorps spécifiques, le nouveau-né, infecté par le virus herpétique, ne présente pas obligatoirement une maladie généralisée. C'est ainsi que Wilson et collaborateurs (302) ont publié récemment (1962) l'observation d'un nouveau-né qui présenta du troisième au dix-huitième jour de sa vie, des lésions cutanées vésiculeuses de la face, du cuir chevelu, du thorax et de la main et une infection des voies aériennes supérieures, l'état général demeurant bien conservé.

L'évolution s'est faite vers la guérison et deux rechutes bénignes ont été observées à deux et trois mois.

Un virus herpétique a été isolé dans le mucus nasal. La preuve de la primo-infection herpétique a été apportée par le dosage des anticorps fixant le complément dont le taux est passé d'une valeur inférieure à un huitième au douzième jour, à un cent vingt-huitième au quarantième jour et s'est maintenu ensuite à un soixante-quatrième.

Plus récemment, Mitchell et coll. (198) ont publié l'observation d'un nouveau-né ayant présenté dès la naissance des bouquets de vésicules herpétiques au niveau de l'avant-bras droit, puis de l'occiput et de l'ombilic. L'état général de l'enfant demeurait bien conservé, sans aucun signe d'infection généralisée. L'évolution s'est faite vers la guérison après plusieurs récidives de l'éruption. Mais l'enfant a présenté des séquelles tardives, sous forme de retard psycho-moteur et d'hyperspasticité de l'hémicorps droit avec hyper-réflectivité.

Le diagnostic a été établi sur l'examen anatomo-pathologique des vésicules, l'isolement d'un virus herpétique dans le liquide vésiculaire à l'âge de 4 semaines et l'élévation du taux des anticorps neutralisants (1/64^{e} à 10 jours, 1/256^{e} à 1 an).

CHAPITRE II

HÉPATITE HERPÉTIQUE DU NOURRISSON

L'hépatite herpétique n'est pas l'apanage du nouveau-né. Zuelzer et Stulberg en 1952 (311) en ont publié les trois premières observations chez des nourrissons de 4 à 22 mois. Citons ensuite celles de Tolentino (277), Pugh (226), Brain (46), Mac Kenzie (185). Au total, la revue de la littérature nous a permis d'en relever *15 cas*, dont le résumé figure dans le tableau n° 3.

Age - Terrain - Circonstances d'apparition

— L'âge des enfants varie de 9 à 22 mois. L'observation de Tolentino et Mattei concernait un enfant de quatre ans.

— Dans dix observations sur quinze, il s'agit d'enfants en mauvais état général et hypotrophiques, en particulier les malades de Mac Kenzie qui étaient pour la plupart atteints de Kwashiorkor.

— En dehors des altérations de l'état général, les lésions herpétiques ne sont pas toujours isolées, mais surviennent souvent au cours d'une autre maladie: coqueluche (II), mégacôlon (III), maladie de Kaposi (V, VI), méningite à pneumocoques (XIV), pneumopathie sévère (XV), Kwashiorkor (IX, X, XIII).

Clinique

A. — *Début*

L'infection herpétique débute, le plus souvent, par une *stomatite* (10 cas sur 15). Celle-ci peut être précédée de

N° des Obs.	Auteurs et Références	Age Antécédents	Signes de début	S. cutanéo-muqueux	S. cardio-pulmonaires	S. nerveux	Tr. digestifs	T°	E.G.	Gros Foie	Hémorragies	Evolution	Ana-Path.	Virologie	Sérologie
I	Zuelzer (W.W.) Stülberg (C.S.) 1952 (294)	22 mois Bon E.G.	gingivo-stomatite	stomatite		coma convulsions	Vomissements Anorexie	+	+++	+ Ictère	hémorragies gingivales	Mort en 18 jours	Foie + Reins + Rate + oesoph. +		
II	Zuelzer (W.W.) Stülberg (C.S.) 1952 (311)	18 mois hypotrophie	coqueluche stomatite	stomatite vésiculeuse	coqueluche	convulsions		+	++	+	-	Mort en 15 jours	amygdales+ langue + oesophage+ foie +		
III	Zuelzer (W.W.) Stülberg (C.S.) 1952 (311)	9 semaines mégacolon	stomatite	stomatite			mégacolon	+	++	-	-	Mort en 6 sem.	Foie +		
IV	Tolentino (P.) De Matteis (F.) 1955 (277)	4 ans	Stomatite	gingivo-stomatite herpès cutané		Signes méningés	Diarrhée	+	+	+	moelena	guérison	PBF +	vésicules +	
V	Pugh (R.C.B.) Dudgeon (J.A.) Bodian (M.) 1955 (226)	11 mois Eczéma	Kaposi	Kaposi contracté à l'hopital ulcérations (pharynx et glotte)	pneumo-pathie		diarrhée déshydratation et hypokaliémie	+	++	-	-	Mort en 10 jours	Peau + Surrénales +	ante mortem =peau + post-mortem = peau +	
VI	Brain (R.T.) Pugh (R.C.B.) Dudgeon (J.A.) 1957 (46)	9 mois Eczéma	Kaposi	Kaposi contracté à l'hôpital glossite	dyspnée collapsus	coma		+	++	-	-	Mort en 11 jours	Peau + Langue+ Luette + Oesoph. + Surrén. +	ante-mortem: peau + vésic. + post-mortem: surrén. + cerveau+ ganglions+ luette+	A.N. = 1/16 au 11e jour
VII	Mac Kenzie (D.) et Coll. 1959 (185)	16 mois Kwashioskor	stomatite	stomatite sévère		convulsions			+++	-	-	mort	Foie + Surrén. + Bouche +		
VIII	Mac Kenzie (D.) et Coll. 1959 (185)	12 mois Hypotrophie sévère	tr. digest.		Broncho-pneumonie	convulsions	Diarrhée Vomissements	-	++	+	-	mort en 7 jours	Foie +		
IX	Mac Kenzie (D.) et Coll. 1959 (185)	12 mois Kwashiorkor	tr. digest.	stomatite		convulsions	Diarrhée Vomissements		+	+	purpura	mort en 12 jours	Foie + Surrén. + Bouche +		
X	Mac Kenzie (D.) et Coll. 1959 (185)	15 mois Kwashiorkor	tr. digest.	stomatite	Bronchite	convulsions	Diarrhée Vomissements		++	+	purpura	mort en 10 jours	Foie + Surrén. + Bouche +	Foie +	
XI	Mac Kenzie (D.) et Coll 1959 (185)	9 mois Hypotrophie	tr. digest.	stomatite	Toux	convulsions encéphalite	Diarrhée Vomissements	+	++	+	-	mort en 7 jours	Foie + Surrén. + Bouche +		
XII	Mac Kenzie (D.) et Coll. 1959 (185)	16 mois Bon E.G.	stomatite	stomatite		convulsions		+	++	-	-	mort en 4 jours	Foie + Surrén. + Bouche +		
XIII	Mac Kenzie (D.) et Coll. 1959 (185)	15 mois Kwashioskor	stomatite	stomatite		convulsions		+	++	+	-	mort en 16jours	Foie + Bouche +	Foie + Rate + Poumons+	
XIV	Mac Kenzie (D.) et Coll. 1959 (185)	14 mois Hypotrophie	méningite à pneumo.			méningite à pneumo. convulsions				-	-	mort en 17 jours	Foie + Surrén. +	Foie + Rate +	
XV	Tucker (E.S.) Scofield (G.F.) 1961 (279)	18 mois	s; pulmon.	lésions croûteuses labiales	toux coqueluche cyanose dyspnée ronchus	somnolence coma				+	Hémorragies buccales	mort	Foie + Surrén. +		

troubles digestifs (vomissements, diarrhée, dans 4 cas). Elle s'accompagnait de *coqueluche* dans l'observation II. Dans deux observations, il s'agissait d'un *eczéma surinfecté*. Un malade (observation XIV) a débuté par une méningite à pneumocoque. Enfin, dans l'observation XV, il existait une pneumopathie sévère.

B. — *A la période d'état*
on observe les signes suivants:

a) *Signes cutanéo-muqueux :*

1° *Signes cutanés :* Ils existaient dans 4 observations. Dans 2 cas, il s'agissait de vésicules en bouquets siègeant au niveau de la face (lèvres) et évoluant vers la dessication en se recouvrant de croûtes. Dans les 2 autres cas, c'était une maladie de Kaposi typique (V, VI).

2° *Signes muqueux :* Ils sont plus fréquents, puisque nous avons vu qu'il existe une *stomatite* vésiculeuse ou ulcéro-pultacée dans 75 p. 100 des cas. Il semble que ce soit, avec l'atteinte hépatique, la manifestation la plus fréquente de cette forme clinique. On a noté dans un cas (observation VI) une glossite, jamais de conjonctivite.

b) *Signes d'atteinte hépatique :*

Une *hépatomégalie* modérée a été notée dans 10 observations; un ictère seulement dans un cas (observation I). Le *syndrome hémorragique* est assez fréquent, mais moins constant que chez le nouveau-né: hématémèse, meloena (2 observations), hémorragies gingivales (2 observations), purpura (2 observations), hémorragies aux points de piqûres (1 observation).

c) *Troubles digestifs :*

Ils existaient dans 7 cas. Assez communs, à type de *vomissements et de diarrhée*, ils marquent souvent, comme nous l'avons vu, le début de la maladie. Ils contribuent à la baisse de l'état général.

d) *Signes cardio-pulmonaires :*

Ce sont ceux d'une affection pulmonaire banale: bronchite (X, XI, XV), pneumopathie plus sévère (V, VIII), coqueluche (II).

e) *Signes neurologiques :*

Des convulsions généralisées peuvent survenir à la phase terminale de la maladie (10 observations). Les enfants sont, presque toujours, somnolents, apathiques, parfois comateux (observations I, VI, XI).

f) *Signes généraux :*

L'état général est toujours altéré, mais nous avons vu qu'il s'agit le plus souvent d'enfants en mauvais état nutritionnel préalable; la fièvre est à peu près constante, mais peu élevée, aux environs de 38°5 - 39°.

Evolution

La durée de la maladie est de 1 à 2 semaines; la mort survient dans un tableau de collapsus, d'hémorragies, de coma.

Dans tous ces cas publiés, l'herpès n'est qu'un élément dans le tableau clinique de la maladie associée qui, par sa gravité ou en raison du mauvais état général est la cause de la mort. C'est bien souvent seulement à l'autopsie qu'on découvre dans les viscères (foie en particulier), des lésions typiques dues au virus herpétique. Dans 3 cas seulement, le virus a pu être isolé, avant la mort, au niveau des lésions cutanées et dans l'observation de Tolentino (IV), le diagnostic histologique a été fait grâce à une ponction biopsique du foie.

On peut donc penser que l'atteinte hépatique au cours des primo-infections herpétiques sévères (stomatite avec atteinte marquée de l'état général, par exemple) est plus fréquente qu'on ne le croit, mais, étant discrète, elle passerait, le plus souvent, inaperçue. Les lésions hépatiques sont souvent découvertes à l'autopsie d'enfants décédés du fait d'une maladie surajoutée, comme ce fut le cas dans la moitié des 15 cas publiés.

Après cette étude des formes viscérales de primo-infection herpétique du nouveau-né et du nourrisson, bien particulières par leur gravité, nous allons aborder celle des formes cliniques bénignes, habituellement localisées, pouvant s'observer à n'importe quel âge de la vie. Nous commencerons par les plus classiques, caractérisées par l'atteinte de la peau et des muqueuses.

CHAPITRE III

FORMES CUTANÉES DE PRIMO-INFECTION HERPÉTIQUE

Introduction

Les caractères particuliers de l'éruption herpétique, reconnus avant même les premières expérimentations de Grüter en 1913, ont permis de reconnaître à cette affection une autonomie clinique et de la distinguer, sous le nom d' « herpès simplex », de toutes les autres dermatoses où le terme « d'herpès » désigne seulement le caractère serpigineux de l'éruption (herpès iris, herpès crétacé, herpès circiné, herpès zoster, etc...).

Dans la plupart des cas, l'atteinte de la peau par le virus herpétique se manifeste par une éruption vésiculaire typique, d'évolution cyclique. Elle peut survenir au cours de la primo-infection, mais ne se distingue pas des manifestations banales d'herpès récurrent. Plus caractéristiques sont les trois formes suivantes: l'herpès traumatique, le panaris herpétique, la maladie de Kaposi d'origine herpétique.

A. — **L'herpès cutané banal**

Précédé de signes subjectifs locaux à type de sensation de prurit, de tension, de cuisson, il suit une évolution cyclique en 3 stades bien décrits par Fournier:

— *le premier stade,* pré-éruptif, est caractérisé par une tache érythémateuse et œdémateuse vite recouverte de petites papules rouges;

— *au deuxième stade*, dit éruptif, ou vésiculaire, apparaissent des vésicules de la taille d'une tête d'épingle à un grain de chènevis, renfermant un liquide citrin, puis trouble, groupées en bouquets, fusionnant parfois en pustules ;

— *le troisième stade*, post-éruptif ou maculeux, correspond à la chute des croûtes qui laissent une surface légèrement pigmentée, sans cicatrice.

Une adénopathie satellite accompagne souvent l'éruption. Sa durée est de 8 à 15 jours.

Il existe des variantes morphologiques et des formes cliniques selon le siège et l'étendue de l'éruption.

a) *Variantes morphologiques :*

— En confluant, les vésicules peuvent être remplacées par des pustules ou des bulles (Gougerot et Lortat-Jacob) qui, en se rompant, laissent place à de vastes exulcérations parfois hémorragiques. C'est le cas de la maladie de Kaposi.

— Certaines formes peuvent être frustes, limitées à une vésicule (herpès solitaire), ou, simplement, à une tache érythémato-papuleuse.

b) *Formes topographiques :*

Habituellement, l'herpès cutané classique siège au niveau de la face (joue, pourtour des lèvres et des narines), souvent aussi au niveau du tronc ou des membres. Il affecte parfois une topographie radiculaire, posant alors avec le zona des problèmes de diagnostic différentiel.

Nous avons observé cette forme d'herpès cutané classique chez deux enfants : l'un, âgé de trois ans et demi, a présenté des bouquets de vésicules au niveau du pourtour des lèvres et sur les joues, avec fièvre à 38° et état général bien conservé ; l'autre enfant, âgé de sept ans et demi, était porteur d'une ulcération blanchâtre au niveau de l'aile du nez avec fièvre à 38°.

L'isolement d'un virus herpétique au niveau des lésions et la constatation de l'apparition des anticorps spécifiques

ont fait, dans les deux cas, la preuve de la primo-infection herpétique. Mais, cet aspect clinique n'est absolument pas spécifique d'une infection herpétique primaire, puisque c'est celui revêtu habituellement par l'herpès récurrent isolé ou observé au cours de maladies infectieuses. Ainsi, nous avons isolé un virus herpétique chez des enfants de 2 à 14 ans porteurs de vésicules labiales au cours de trois méningites et d'une pneumopathie. Il ne s'agissait jamais de primo-infection, comme l'a prouvé le dosage des anticorps neutralisants présents à un titre notable dès le début de l'infection cutanée.

Les trois formes d'herpès cutané que nous allons maintenant étudier sont beaucoup plus évocatrices d'une infection herpétique primaire.

B. — **L'herpès traumatique**

Tout sujet porteur d'une plaie quelconque, et particulièrement une brûlure, peut présenter au niveau de celle-ci une surinfection par le virus herpétique, surtout quand il ne possède pas d'anticorps. Deux ou trois jours après la lésion traumatique, un érythème apparaît au pourtout de la plaie, puis des vésicules groupées en bouquets. La température s'élève. Les ganglions sont hypertrophiés au voisinage de la lésion. L'évolution dure 10 jours à 3 semaines et se fait vers la guérison.

— En 1938, Findlay, Mac Callum et Scott (105) ont publié l'observation d'une fillette de 5 ans dont une blessure de la paume de la main fut surinfectée par le virus herpétique et qui a présenté, à ce niveau, plusieurs éruptions vésiculeuses récurrentes. Deux cas analogues ont été publiés plus tard par les mêmes auteurs chez deux enfants de 6 ans.

— Mac Nair Scott (190), en 1952, rapportait l'observation d'un enfant de 15 mois atteint d'une brûlure de cigarette au niveau d'un doigt. La mère, porteuse d'un herpès labial, a embrassé le doigt de son enfant, surinfectant ainsi la brûlure. Des vésicules typiques sont apparues au pourtour de la lésion et l'enfant a présenté ensuite une stomatite

bénigne, ayant porté sans doute son doigt malade à la bouche. Le virus herpétique a été isolé dans la salive de l'enfant. L'apparition d'anticorps herpétiques au décours de la maladie a prouvé le caractère primaire de l'infection herpétique.

C. — **Le panaris herpétique**

Forme souvent méconnue d'infection herpétique, le panaris a été décrit en 1959 par Stern (265) qui a publié 14 cas chez des infirmières.

a) *Les circonstances d'apparition* sont assez particulières, car la littérature ne comporte aucune observation de panaris herpétiques survenus en dehors d'un milieu hospitalier. Nous en avons également observé 1 cas chez une infirmière contaminée par un enfant atteint de maladie de Kaposi.

Stern conclut à deux sources possibles d'infection: les malades atteints de lésions herpétiques patentes, les porteurs salivaires sains (en particulier les enfants).

Dans la publication de Stern, six infirmières d'un service de neuro-chirurgie ont été contaminées par les sécrétions bronchiques de quatre trachéotomisés, dans lesquelles le virus herpétique a été isolé.

b) *Le tableau clinique du panaris herpétique* est différent de celui du panaris à pyogènes. Il siège surtout au niveau du pouce et de l'index.

Le début est marqué par une sensation de chaleur et de douleur locale. Une vésicule apparaît sur le segment terminal du doigt près de l'ongle, bientôt suivie d'autres vésicules qui confluent et peuvent s'étendre, détruisant les tissus superficiels péri- et sous-unguéaux. La lésion est très douloureuse. Les signes généraux sont absents; on note parfois un clocher fébrile.

L'aspect est donc celui d'un panaris; cependant à l'incision, il ne s'écoule pas de pus, mais un liquide d'abord clair, puis trouble et des débris nécrotiques jaunâtres. Nous avons pu le constater dans notre observation.

L'évolution se fait d'abord vers l'extension pendant 8 à 10 jours, puis vers l'amélioration spontanée par dessication des vésicules et cicatrisation. La durée totale est de 2 à 3 semaines.

Si la lésion a été incisée à tort, une infection secondaire à pyogènes survient fréquemment et prolonge son évolution. Des récurrences légères peuvent survenir un à trois mois plus tard.

c) *Diagnostic :*

Il est important de reconnaître d'emblée la nature herpétique de ce panaris afin d'éviter une incision inutile et même dangereuse. La présence de vésicules au pourtour du panaris permet, le plus souvent, de soupçonner le diagnostic qui sera confirmé par l'isolement du virus à partir du liquide vésiculaire. Le dosage des anticorps herpétiques, au début et 15 jours plus tard, a permis à Stern d'observer l'apparition de ceux-ci chez les 14 infirmières, dont le panaris était bien dû à une primo-infection herpétique.

L'expérience suivante semble suggérer d'ailleurs que cette infection ne survient qu'en l'absence d'anticorps : deux volontaires souffrant d'herpès récurrent et possèdant des anticorps neutralisants ont été inoculés par injection intradermique et scarification avec du virus herpétique récemment isolé et passé une fois seulement sur cellules amniotiques. Aucune lésion vésiculaire n'est apparue, mais seulement une réponse allergique sous forme d'érythème et d'induration.

D. — **La maladie de Kaposi**

Historique

En 1887, Kaposi (151) décrivit pour la première fois chez dix enfants eczémateux, une affection caractérisée par l'apparition de vésicules et de pustules accompagnée d'une fièvre élevée et d'une atteinte sévère de l'état général, d'évolution mortelle. Il appela cette maladie « *eruptio varicelliformis* ». Juliusberg, en 1898, rapporta un cas identique sous le nom de « *pustulosis varioliformis acuta* ».

De nombreux auteurs ont rapporté des observations de même type, qualifiant cette maladie de noms divers selon les caractères cliniques décrits et selon l'étiologie suspectée: eczéma vaccinatum (Ellis, 1936), pustulosis vacciniformis (Ronchèse, 1943), eczéma herpeticum.

Le problème posé par cette affection est avant tout d'ordre étiologique:

— *L'origine bactérienne* a d'abord été soutenue par de nouveaux auteurs:

— Staphylococcique, streptococcique pour: Brown, Carson et Ludy, Schwartz, Teddie et Ellis (1934-1936);

— Diphtérique pour Le Coulant.

De toute évidence, il s'agit là d'interprétation bactériologique abusive.

— *Le rôle du virus vaccinal,* évoqué par Touraine et Lortat-Jacob, en 1942, puis par Sezary, Friès en 1948, dans 16 observations, fut confirmé par l'isolement du virus vaccinal dans le liquide de pustule dans un certain nombre de cas: Sommerville (262), Grist (126).

— Enfin, l'*étiologie herpétique,* soutenue par les Anglo-Saxons: Barton et Brunsting (21), Seidenberg (251) et Esser (95) en 1941, Ruchman (242, 244), Jackson (146), Maneke (194), Duperrat (87), est aujourd'hui universellement reconnue dans 45 à 50 p. 100 des maladies de Kaposi. Sur 20 cas observés en 8 ans, nous avons isolé 8 fois un virus herpétique. Ces observations sont résumées dans le tableau n° 4.

Terrain

— Dans la très grande majorité des cas, il s'agit d'enfants porteurs d'un *eczéma* de la face ou du cuir chevelu. Cet eczéma est récent ou ancien, sec ou suintant, parfois en pleine poussée évolutive. Dans certains cas, la lésion initiale est une dermatite eczémateuse du siège, comme dans notre observation VI.

— D'*autres lésions cutanées* pourraient servir de point d'appel à l'infection : prurigo strophulus, pemphigus, impétigo. Enfin, on signale de très rares cas de maladie de Kaposi sur peau saine. Mais retenons que 95 p. 100 des cas sont dus à la surinfection d'un eczéma de la face ou du cuir chevelu.

Age

La maladie survient, le plus souvent, chez des nourrissons

Vaccine.

de 6 à 20 mois, âge habituel de l'eczéma et de la primo-infection herpétique. De rares cas sont décrits chez l'adulte : 2 cas par Barton et Brunsting, en 1944 (21), 1 cas par

Boake et coll., en 1951 (41), 3 cas par Ruchman et coll., en 1947 (244), 2 cas par Sexton et coll., en 1947 (253).

Epidémiologie

Il s'agit d'une maladie *contagieuse,* comme le démontrent les nombreux exemples de petites épidémies intra-hospitalières rapportées dans la littérature, par Pugh, Dudgeon

Herpès.

et Bodian en 1955 (226), Bolgert et coll. en 1956 (42), Thiers et coll. en 1958 (275), Mme Zaorska en 1959 (300). La notion de contage, en dehors des cas hospitaliers, se

retrouve en milieu familial: herpès labial de la mère, stomatite chez un autre enfant.

Vaccine.

Clinique

a) *Début :*

La période d'incubation est de 7 à 20 jours. Le début est généralement brutal: l'aspect de l'eczéma se modifie; des vésicules et des pustules apparaissent, rapidement extensives; la température s'élève à 39° - 40°. Dans les cas d'eczéma ancien, celui-ci peut être réactivé en même temps que débute l'infection herpétique.

b) *Période d'état :*

L'éruption dite « herpétiforme » se constitue en quelques heures.

1 — *Signes cutanés :*

Chaque élément débute par une papule rouge qui se transforme en 24 heures en une vésicule à liquide clair, de la taille d'une tête d'épingle. Celle-ci devient en quelques heures une pustule qui s'ombilique et s'assèche ou s'ouvre. Sa taille peut atteindre 1 à 2 centimètres de diamètre. Les pustules peuvent rester isolées quand elles sont peu nombreuses, mais habituellement, elles confluent et, en s'ouvrant, déterminent de vastes exulcérations, recouvertes de pseudo-membranes (aspect diphtéroïde) d'évolution hémorragico-nécrotique. Cette éruption affecte une prédilection pour la face et le cuir chevelu; elle déborde toujours les limites de l'eczéma antérieur.

Mais, dans des cas plus rares, la maladie peut siéger au niveau des fesses, des régions inguinales, des organes génitaux externes (observation VI), au niveau d'un membre ou d'un segment de membre (observation VII).

2 — *Les muqueuses* peuvent être touchées par la surinfection, donnant lieu à une conjonctivite, une pharyngite, une glossite.

3 — *Des adénopathies* sont constamment trouvées au voisinage de l'éruption.

4 — *L'hépatomégalie* est fréquemment décrite : elle serait le témoin probable d'une atteinte hépatique par le virus herpétique. Néanmoins, nous ne l'avons pas retrouvée dans nos observations.

5 — *L'état général* est, en règle, sévèrement touché. La température s'élève à 40°. L'enfant est parfois choqué, déshydraté. Ce sont souvent des enfants hypotrophiques, leur eczéma récidivant ayant conduit à des erreurs de régime, telles que la suppression du lait, de la viande, par exemple.

6 — L'hémogramme décèle, de temps en temps, une anémie normo- ou hypochrome et, en règle, une leucocytose avec polynucléose. Le taux des protides sanguins peut être abaissé (observations I, IV, V), ce qui est une circonstance aggravante et s'accompagne d'une baisse des défenses anti-infectieuses.

c) *Evolution :*

Grâce aux thérapeutiques actuelles, l'évolution, autrefois presque toujours mortelle, se fait *vers la guérison dans la majorité des cas,* en 7 à 10 jours. La température tombe rapidement en 2 à 3 jours, l'état général s'améliore. Parallèlement, les lésions cutanées s'assèchent, les croûtes tombent sans laisser habituellement de cicatrices. Des rechutes peuvent parfois survenir, alors que la première éruption est en voie de guérison. Nous avons observé 3 rechutes dans l'observation VI.

Des *complications* peuvent s'observer :

1 — *La généralisation de l'infection herpétique,* avec envahissement viscéral. C'est le cas des observations de Pugh et coll. (226), de Brain et coll. (46) : il s'agissait de nourrissons de 11 à 9 mois, dont l'eczéma a été surinfecté à l'hôpital ; l'évolution s'est faite vers la mort en 10 et 11 jours dans un tableau de collapsus, coma, encombrement pulmonaire, diarrhée.

Les examens anatomo-pathologiques post-mortem ont mis en évidence des lésions herpétiques typiques dans divers organes (en particulier dans les surrénales) et le virus herpétique a pu y être cultivé.

2 — *La surinfection des lésions cutanées* par des germes divers (staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, bacilles diphtérimorphes) peut contribuer à l'altération de l'état général. Elle est habituelle. Ainsi, dans presque tous les cas de maladie de Kaposi observés, au nombre de 20, à la Clinique de Pédiatrie et Puériculture de Nancy, entre 1955 et 1963, le staphylocoque doré a été isolé du liquide des pustules. Des complications extra-cutanées de cette

surinfection peuvent s'observer : septicémie, méningite purulente, pleuro-pneumopathie grèvant lourdement le pronostic de la maladie de Kaposi initiale.

Nous mentionnerons à part l'évolution atypique de notre observation IV. Durant la convalescence, après guérison des lésions cutanées, on a constaté l'apparition d'une tachycardie et d'un souffle systolique intense avec clangor de B_2. A la radiographie, hypertrophie ventriculaire gauche, confirmée par l'électrocardiogramme. Le diagnostic de myocardite a été porté, son étiologie virale suspectée devant l'absence de lésions antérieures et l'évolution favorable ; mais nous ne pouvons affirmer son origine herpétique.

Diagnostic

Le diagnostic positif se base :

— sur l'existence, presque toujours retrouvée, d'un eczéma chronique,

— sur l'éventuelle notion de contage,

— sur les signes cliniques propres à la maladie de Kaposi ; éruption pustuleuse localisée évoluant vers l'ulcération souvent hémorragique, accompagnée d'une fièvre élevée et d'un état général souvent altéré.

Le problème est, avant tout, d'ordre *étiologique :*

L'origine bactérienne de la maladie de Kaposi a été la première hypothèse envisagée. Nous avons vu, en effet, qu'il est très fréquent d'isoler, dans le liquide des pustules, des germes variés : staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, et même bacille diphtérique (Le Coulant) ou plutôt diphtérimorphe. Les preuves de la responsabilité exclusive de ces germes sont inexistantes, d'autant qu'il s'agit d'hôtes habituels de la peau.

Les progrès de la virologie permettent actuellement d'isoler, à partir des lésions cutanées, dans presque tous les cas, soit un virus vaccinal, soit un virus herpétique. Nous ne nous étendrons pas sur la maladie de Kaposi

d'*origine vaccinale*. Rappelons seulement qu'elle peut survenir en cas de vaccination jennérienne chez un eczémateux, ou de contact de celui-ci avec un sujet récemment vacciné. Le tableau clinique et l'évolution sont identiques à la maladie de Kaposi d'*origine herpétique*. Celle-ci survient avec une fréquence égale.

Le diagnostic se fait sur la notion de contage et surtout sur l'isolement du virus herpétique et son identification.

Les études sérologiques, en mettant en évidence l'apparition des anticorps herpétiques au cours de l'évolution, font de la maladie de Kaposi une forme particulière de primo-infection herpétique.

A côté des étiologies vaccinales et herpétiques, la *varicelle* est tenue par certains auteurs pour responsable de certains cas de maladie de Kaposi. C'est l'hypothèse soutenue par Piolet dans sa thèse en 1957, basée sur des notions de contage (224). Mais les difficultés d'isolement du virus de la varicelle n'ont pas permis d'en apporter la preuve formelle.

Sexton et coll. (253) ont décrit en 1957, à l'origine de deux cas de maladie de Kaposi survenus chez des adultes, un virus (dit *virus 414*) dont les caractères d'isolement et d'identification feraient une variante du virus vaccinal ou du virus de la variole.

Enfin, Turpin et coll. (281) ont observé une maladie de Kaposi sur peau saine, chez un enfant de 4 ans et demi, revacciné trois semaines plus tôt contre la variole, en raison de l'épidémie de 1955. Un virus, isolé au niveau des lésions cutanées, a été observé par les auteurs, au microscope électronique. Les études biologiques ont permis d'éliminer la variole, la vaccine, l'herpès, la varicelle. La nature de ce virus n'a pu être précisée.

Le pronostic

Le pronostic de la maladie de Kaposi d'origine herpétique dépend de l'étendue et du degré de surinfection des lésions locales et surtout de l'atteinte de l'état général. La

guérison est habituelle, comme le confirment nos observations, mais certains cas peuvent évoluer vers la mort, probablement par extension viscérale de la maladie herpétique ou des surinfections à pyogènes.

CHAPITRE IV

HERPÈS DES MUQUEUSES

L'envahissement des muqueuses par le virus herpétique donne lieu à des signes locaux dont l'évolution cyclique est à peu près la même qu'au niveau de la peau. Néanmoins, la localisation muqueuse et les signes généraux et fonctionnels qui l'accompagnent donnent lieu à des tableaux cliniques bien particuliers, et souvent typiques d'une primo-infection.

Nous décrirons successivement: l'herpès nasal, l'herpès buccal et l'herpès génital.

A. — **Herpès nasal**

Le nez peut être le siège d'une infection primaire, se manifestant par une *rhinite aiguë*. Bien décrite par Ruchman et Dodd en 1950 (243), celle-ci est caractérisée par la présence, dans les narines, de petites vésicules entourées d'une auréole rouge. Les ganglions cervicaux antérieurs sont augmentés de volume. La température s'élève à 38° - 38°5. La guérison survient en 8 à 15 jours. Le diagnostic est basé sur l'isolement du virus herpétique dans le produit de jetage nasal. Ruchman et Dodd ont, dans un cas de rhinite herpétique, isolé le virus dans le sang du malade. C'est un des rares exemples de mise en évidence de la virémie herpétique.

B. — **Herpès buccal**

L'envahissement de la bouche par le virus herpétique se manifeste par une *gingivo-stomatite* ou une *pharyngite*.

Isolées ou associées, ces localisations revêtent des caractères cliniques bien particuliers.

Nous décrirons successivement: la gingivo-stomatite aiguë, typique et fréquente et l'angine herpétique, moins habituelle chez l'enfant.

a) La GINGIVO-STOMATITE HERPÉTIQUE:

Classiquement décrite sous le nom de gingivo-stomatite aphtoïde, elle a été rattachée à la primo-infection herpétique. DODD, JOHNSTON et BUDDINGH en 1938 (80), BURNET et WILLIAMS en 1939 (57) ont isolé le virus herpétique au niveau des lésions buccales et de la gorge et ont apporté la preuve sérologique de la primo-infection herpétique. Reprenant ces éléments cliniques et biologiques, ANDERSON et HAMILTON (6), BLANCK, RUCHMAN et DODD ont établi l'entité clinique et étiologique de la maladie.

AGE - TERRAIN

La gingivo-stomatite aiguë herpétique survient habituellement entre un et trois ans. Dans nos 22 observations personnelles, les âges extrêmes ont été de 5 mois 1/2 et 11 ans. Quelques cas ont été publiés chez des adultes par KILBOURNE et HORSFALL en 1951 (155), ROGERS et coll. en 1949 (237). Il s'agit généralement d'enfants en bon état général, sans antécédents pathologiques notables. Nous avons relevé seulement dans nos observations 2 primo-infections tuberculeuses et une cardiopathie congénitale.

St GEME et coll. (245) ont publié en 1962 trois cas de syndrome d'Aldrich au cours desquels les malades ont présenté une gingivo-stomatite herpétique persistante. Un des enfants a survécu après un mois de maladie herpétique buccale et cutanée. Les deux autres sont morts, l'un au bout de vingt jours, l'autre après six mois d'évolution. Dans le premier cas, l'autopsie a montré une dissémination herpétique cutanée et viscérale.

Il est intéressant de noter que les trois enfants ont eu, durant toute leur maladie, un taux très faible d'anticorps neutralisants herpétiques, malgré l'administration de gamma-globulines à doses élevées (jusqu'à 120 cc).

Contamination

Elle se fait de façon diverse par un adulte de l'entourage de l'enfant, porteur d'un herpès récurrent par exemple, ou bien par un autre enfant atteint de stomatite; c'est le cas de notre observation IX où l'enfant a été contaminé par sa sœur. Bastin et coll. ont publié trois cas de gingivo-stomatites dans une même fratrie (22). C'est aussi l'origine de petites épidémies hospitalières; ainsi dans nos observations X, XI, XII, les enfants étaient voisins de lit dans la même institution.

Début

Il est habituellement progressif, en trois à quatre jours; l'enfant devient grognon, anorexique, se plaint de douleurs à la déglutition. Il est souvent abattu, somnolent et la température monte aux environs de 38°5 - 39°. C'est à ce stade que l'examen de la muqueuse buccale montre les lésions de début: zones érythémateuses de 3 à 6 millimètres de diamètre, centrées par une ou plusieurs vésicules à liquide clair mais, le plus souvent, l'enfant n'est vu qu'à la période d'état.

Etat

1° *Signes de gingivo-stomatite :*

Les gencives sont rouges, congestives, hyperhémiées, rarement ulcérées. L'haleine est généralement fétide. La muqueuse buccale (palais, voile du palais, muqueuse jugale, larynx) est le siège de lésions qui peuvent affecter trois types:

— la stomatite *vésiculeuse* se caractérise par l'existence de vésicules de la taille d'une tête d'épingle, à liquide plus ou moins louche, groupées en bouquets sur un fond rouge légèrement surélevé (5 cas).

— la stomatite *aphtoïde* (6 cas) se manifeste par la présence d'aphtes de taille variable, pouvant s'ulcérer et donner:

N°	Noms	Age	Antéc. récents	Contage	Type des lésions muqueuses stomatite	pharyngite	gingivite	herpès cutané	Etat général	T°	Tr. dig.	S. pulm.	Perf. I.V.	Evolution durée	réduite	Virchow	Sérologie A. N.		A. F. C.		Bactériologie
I	G. Philippe	18 m	0		ulcéro-pultacée	+	-	-	Bon	-	-	-	-	1 sem	-	+ RS-KB	-		-		-
II	K. Catherine	28 m	0		ulcéro-pultacée	+	-	-	Moyen	+	+	-	+	15 j	-	+ RS	-		-		-
III	G. Catherine	5 a	0		ulcéro-pultacée vésiculeuse	+	-	+	Bon	+	+	-	-	1 sem	-	+ RS - KB	-		-		strepto hémolytique
IV	M. Christine	6 m	0		aphtoïde	+	-	+ (jambe)	Moyen	+	coli[illegible] BK	-	+	10 j	-	+ RS	-		-		-
V	J. J. Jacques	20 m	primo-inf. BK (11m)		ulcéro-pultacée	+	-	-	Moyen	+	-	+	+	1 sem	-	+ RS - KB	-		-		-
VI	F. Christine	19 m	0		vésiculeuse	+	+	+ (lèvres)	Bon	-	-	-	-	1 sem	-	+ RS - KB	-	15e j 1/16	-		-
VII	C. Patrick	17 m	0		ulcéro-pultacée	+	+	+ (lèvres)	Altéré	+	-	-	+	6 j	-	+ RS - KB	-		-		-
VIII	B. Danièle	18 m	cardiopat. congénit.		aphtoïde	+	+	+ (lèvres)	Moyen	-	-	-	-	5 j	-	+ RS - KB	-		-		-
IX	B. J. Luc	6a 1/2	0	1 soeur : stomatite	ulc.- pult aphtoïde	+	+	-	Bon	+	-	+	-	10 j	-	+ RS - KB	48 h 0	-			-
X	M. dominique	3a 1/2	0	Endémie dans une institution	aphtoïde	-	-	-	Moyen	+	-	-	-	17 j	1	+ RS - KB	4e j 0	17e j 1/32	4e j 0	17e j 1/16	-
XI	M. Michel	7 ans mongolien	0		aphtoïde	-	-	-	Bon	+	-	+	-	15 j	-	+ RS - KB	3e j 0	16e j 1/16	3e j	16 e j	-
XII	S. Claude	22 m	0		aphtoïde	-	-	-	Bon	+	-	+	-	15 j	-	+ RS - KB	4e j 0	17e j 1/16	4ej 0	17e j	-
XIII	R. Serge	9m 1/2	0		vésiculeuse	+	+	++ (lèvres)	Bon	+	+	-	-	8 j	1	+ RS - KB	-		-		strepto hémolytique
XIV	M. Agnès	2 ans	0		ulcéreuse	+	-	-	Moyen	+	-	-	-	1sem	-	+ RS - th	6e j 1/8	21e j 1/64	6e j	21e j	-
XV	K. Patrick	20 m	0		ulc-pult. aphtoïde vésiculeuse	-	-	-	Moyen	+	-	+	-	1 sem	-	+ RS - th	10e j 0	21e j 0	50ej 1/32	10e j 0	50e j 1/64	-
XVI	L. Agnès	5m 1/2	pneu-mopathie		vésiculeuse ulcéreuse	+	-	+ (lèvres)	Moyen	+	+	+	-	10 j	-	+ RS	5e j 0	30e j 1/64	5e j 0	30e j 1/16	-
XVII	A. Mzlikz	17 m	0		vésiculeuse	+	-	-	Bon	+	-	-	-	6 j	-	+ RS - th	4e j 0	12e j 1/8	4e j	12e j	-
XVIII	S. Gilles	21 m	0		vésiculeuse	+	+	-	Moyen				-	Isem	-	+ RS-th	-	I2e j I/64	-	12e j	-
XIX	M. Norbertine	2 a	0		vésiculeuse aphtoïde	+	+	-	moyen	-	-	-	-	9 j	-	+ RS- th	14ej 0	35ej 1/16	14ej	35e j	-
XX	S. Pascale	2 a	0		vésiculeuse	+	+	+ (lèvres)	Bon	-	-	-	-	10 j	-	+ RS-th-KB	1er j 0	12ej 1/16	1er j	12e j	-
XXI	P. Sylvie	16 m	0		aphtoïde	-	+	-	Bon	+	-	-	-	6 j	-	+ RS -th	1er j 0	21e j 1/32	1er j 0	21e j 1/16	-
XXII	R. Lucette	11 a	0		aphtoïde ulcéreuse	+	+	+ (lèvres)	altéré	+	-	-	-	8 j	-	+ RS	2e j 0	1 mois 1/64	2e j 0	1 mois 1/64	-
XXIII	D. Josette	2 al/2	primo-inf. BK (2 ans)		-	+	-	++ (lèvres)	altéré	+	+	+	+	1 sem	-	+ RS-KB	3e j 0	17e j 1/16	3e j 0	17e j 1/64	-
XXIV	A. Michel	9a 1/2	Eczéma		-	+	-	+ (pavillon auricul.)	moyen	+	-	-	-	5 jours	-	+ RS	3e j 0	15e j 1/64	3e j 0	15e j 1/64	staphylo

— la stomatite *ulcéro-pultacée* où des érosions, plus ou moins grandes, creusent la muqueuse buccale et sont souvent recouvertes d'un enduit pultacé (6 cas).

Ces trois types de lésions étaient associés dans 10 de nos observations. Les ganglions sous-maxillaires sont, en règle, augmentés de volume.

2° *Signes cutanéo-muqueux associés :*

Contrairement à ce qui est signalé dans la littérature, la plupart de nos malades atteints de stomatite avaient une importante *pharyngite* avec *amygdalite* (17 cas). Dans deux cas, l'examen bactériologique a montré la présence de streptocoque hémolytique et, dans 1 cas, de staphylocoque.

Les lésions herpétiques peuvent s'étendre à la muqueuse conjonctivale, donnant lieu à une *conjonctivite* granuleuse.

Enfin, il est fréquent d'observer un *herpès cutané* associé, le plus souvent labial, mais aussi à distance (au niveau d'un doigt dans l'observation d'un enfant qui suçait son doigt). Cet herpès cutané existait dans 10 de nos observations.

3° *Signes digestifs :*

Les lésions buccales sont douloureuses et entraînent toujours un certain degré de *dysphagie*. Parfois l'alimentation est impossible et doit se faire par gavage à la sonde. A l'extrême, l'enfant doit être perfusé par voie intraveineuse pour lutter contre la déshydratation ou la prévenir (5 de nos observations). Un *syndrome diarrhéique* est parfois observé et nous l'avons noté dans sept cas.

4° *Signes pulmonaires :*

Non signalés dans la littérature, ils existaient dans 8 de nos observations, se caractérisant par une dyspnée modérée, des signes de bronchite et, à l'écran, par une pneumopathie hilifuge. On peut discuter l'origine herpétique de ces pneumopathies.

5° *Signes généraux :*

La température est, en règle, élevée : 38°5 - 39°. L'enfant est anorexique, abattu, somnolent ou insomnique, parfois déshydraté.

Evolution

Elle se fait toujours vers la guérison. La température tombe en 3 à 4 jours. La cicatrisation des lésions buccales se fait au bout d'une semaine en moyenne. Parfois, surviennent des rechutes, marquées par l'apparition de nou-

Angine herpétique.

velles lésions buccales, alors que les premières sont en voie de disparition. Dans notre série, une seule rechute a été observée (observation XII).

Le diagnostic est basé sur les signes cliniques caractéristiques, une éventuelle notion de contage et surtout sur l'isolement du virus herpétique dans les prélèvements pratiqués au niveau des lésions gingivo-buccales.

C. — **L'angine herpétique**

L'atteinte pharyngée peut survenir isolément, sans stomatite, mais cette forme de primo-infection est plus rare, surtout chez l'enfant. Elle doit son individualité à Lepine. Nous en avons observé 2 cas (observations XIV et XV).

Nous ne reviendrons pas sur les notions d'âge, de terrain et de contamination, qui sont les mêmes que dans la gingivo-stomatite.

Le début est, en règle, brutal, marqué par une fièvre élevée, une sensation de malaise intense, de la dysphagie.

A la période d'état, l'herpès pharyngé typique se caractérise par l'existence de bouquets de vésicules à liquide clair, sur un fond érythémateux qui peuvent évoluer vers l'ulcération. Elles siègent au niveau des piliers, du voile du palais ou des amygdales. Elles respectent, au début du moins, la langue, les muqueuses jugales, les gencives, se différenciant ainsi de la gingivo-stomatite.

Il existe des adénopathies sous-maxillaires et cervicales volumineuses et douloureuses. La fièvre s'élève à 39° - 40° et l'état général est altéré.

L'évolution se fait vers la guérison en cinq à sept jours.

Diagnostic

Il faut éliminer les angines bactériennes, l'angine de Vincent, les pharyngites dues à des adénovirus et, enfin, l'*herpangine* due au virus Coxsackie A. Le diagnostic différentiel entre herpangine et angine herpétique est basé sur des notions épidémiologiques, les caractères dermatologiques et topographiques des lésions et, surtout, sur des preuves virologiques.

L'herpangine survient surtout en été, l'herpès s'observe pendant toute l'année. Sur le plan clinique, les différences

sont résumées dans le tableau suivant, établi d'après les constatations de PARROTT et coll. en 1954 (222).

	Herpangine	Angine herpétique
Signes généraux	+	++
Lésions buccales	Piliers antérieurs Voile du palais (seulement)	Piliers, voile + *Langue, lèvres, gencives* *muqueuses jugales*
Haleine fétide	0	+
Ganglions cervicaux et sous-maxillaires	+	++
Durée	4 à 6 jours	8 à 15 jours

D. — **Herpès génital**

a) CHEZ LA FEMME, l'herpès peut être dû à une infection primaire ou secondaire. La primo-infection herpétique génitale a été décrite par SLAVIN et GAVETTE en 1946 (255). Les vésicules apparaissent au niveau de la vulve et de la partie inférieure du vagin. Elles se modifient rapidement, faisant place à des ulcérations étendues recouvertes de membranes gris-jaunâtres. On note des adénopathies régionales. La douleur est très vive, s'intensifiant à la marche.

RAVAUT et DARRÉ ont décrit les réactions cellulaires dans le liquide céphalo-rachidien de certaines malades porteuses d'un herpès génital sévère. L'évolution se fait vers la guérison en une à deux semaines.

b) CHEZ L'HOMME, la primo-infection herpétique génitale est très rare. Elle se présente comme une uréthrite non bactérienne, avec brûlure à la miction et écoulement séreux ou purulent. De petites vésicules apparaissent au

niveau du gland et du prépuce. On ne note pas d'adénopathie. La température reste normale. Une stomatite herpétique associée a été décrite dans un cas par Slavin. Au cours de l'évolution, les vésicules font place à des érosions arrondies ou polycycliques bordées d'un liseré rouge, dont le fond laisse sourdre, à la pression, une sérosité claire : « l'herpès pleure » (Leloir). La guérison est obtenue en 8 à 10 jours, mais les récidives sont fréquentes.

Le *diagnostic* est basé sur l'aspect des vésicules, l'isolement du virus au niveau des lésions, le dosage des anticorps herpétiques. Il faut éliminer la maladie de Nicolas-Favre et surtout le chancre syphilitique. L'aspect induré des lésions, la recherche du tréponème et les réactions sérologiques lèvent le doute.

CHAPITRE V

HERPÈS OCULAIRE

L'atteinte oculaire fut une des premières localisations connues de l'infection herpétique. Elle a servi de base aux premières expérimentations: dès 1920, GRÜTER (127) retransmit la maladie expérimentale du lapin à l'homme, en créant une kératite herpétique chez un aveugle.

Les diverses formes cliniques d'herpès oculaire sont actuellement bien connues; parmi elles, les kérato-conjonctivites sont les plus importantes. Ce sont souvent des manifestations de résurgence herpétique, mais elles peuvent parfois, surtout chez l'enfant, être une forme de primo-infection. Nous passerons rapidement en revue les atteintes palpébrales et conjonctivales, pour insister surtout sur les kératites herpétiques.

A. — **Herpès palpébral**

Moins fréquent que les autres localisations cutanéo-muqueuses, il peut faire partie du tableau de primo-infection herpétique, plus souvent chez l'enfant que chez l'adulte.

— L'aspect de l'éruption est le même qu'au pourtour de la bouche ou des narines: taches érythémateuses, puis vésicules à liquide clair évoluant vers la dessication et la guérison rapide sans cicatrice.

— Il faut noter une localisation particulière au niveau du bord ciliaire, constituant *la blépharite herpétique*, d'aspect souvent ulcéreux.

B. — **Herpès conjonctival**

La conjonctivite herpétique isolée est rare et de diagnostic difficile car le stade érythémato-vésiculeux passe souvent inaperçu et généralement les lésions sont observées au stade d'ulcérations. Les lésions conjonctivales peuvent être accompagnées de lésions cornéennes, constituant la kérato-conjonctivite herpétique qui, dans sa forme aiguë, représente une forme clinique assez caractéristique de primo-infection herpétique.

C. — **Kératites herpétiques**

Fréquentes, elles constituent un problème presque journalier pour l'ophtalmologiste. Laissant de côté les kératites herpétiques récidivantes de l'adulte, nous décrirons surtout les formes aiguës.

Circonstances d'apparition - Début

La kératite herpétique aiguë peut apparaître au décours d'un *épisode fébrile* à 38° - 38°5, avec sensation de malaise général. Elle peut succèder à un traumatisme cornéen qui constitue la porte d'entrée du virus.

La lésion oculaire peut être une manifestation isolée de l'atteinte herpétique, mais elle peut aussi accompagner ou compliquer une stomatite, une maladie de Kaposi (267), une méningo-encéphalite herpétique (en particulier, chez le nouveau-né). Elle est habituellement unilatérale.

Le stade de début passe le plus souvent inaperçu. Néanmoins, R. Nataf a décrit une phase précoce de « kératite vésiculeuse ».

Période d'état

Les formes cliniques des kératites herpétiques sont nombreuses. Nous décrirons, tout d'abord, la kératite ponctuée superficielle ou kérato-conjonctivite aiguë, qui représente, pour Braley (47) la seule forme spécifique de l'herpès oculaire primaire. Nous passerons ensuite en revue les autres formes cliniques de kératites herpétiques, plus fréquentes mais non caractéristiques d'une primo-infection.

a) *Kératite ponctuée superficielle ou kérato-conjonctivite aiguë de* Braley :

Survenant chez les jeunes enfants et les adolescents, elle débute par une *conjonctivite* aiguë, souvent accompagnée de signes généraux : fièvre, asthénie, anorexie. Rapidement, cette conjonctivite folliculaire s'associe à une *kératite* superficielle, faite de petites ulcérations épithéliales, punctiformes. La sensibilité cornéenne est toujours altérée. Les paupières sont œdématiées et souvent parsemées de vésicules herpétiques d'évolution croûteuse. L'herpès labial, la stomatite sont parfois associés à l'atteinte oculaire. Celle-ci peut d'ailleurs faire partie d'un tableau d'herpès généralisé.

b) *Ulcère dendritique de la cornée :*

C'est une kératite superficielle, fréquente, propre à l'atteinte herpétique, mais non spécifique d'une primo-infection.

Les symptômes fonctionnels sont toujours intenses : sensation de corps étranger, douleurs péri-orbitaires, larmoiement, photophobie.

A l'examen oculaire, l'aspect est caractéristique : il existe une ulcération linéaire et arborescente plus ou moins étendue, toujours superficielle, en forme de fougère, de carte de géographie, siégeant au-dessous du centre de la partie découverte de la fente palpébrale.

Le reste de la cornée est intact. L'ulcération est habituellement unique.

c) *Kératite disciforme ou forme profonde :*

Très différente de l'ulcère dendritique, elle est presque aussi fréquente. Elle ne s'accompagne d'aucun signe réactionnel, en dehors d'un déficit visuel. Il existe une hypoesthésie cornéenne, parfois même une anesthésie. La lésion oculaire se présente comme un disque interstitiel blanc grisâtre, central ou paracentral. Il correspond à l'épaississement de la membrane de Descemet. La périphérie de la cornée est intacte.

d) *Ulcères marginaux herpétiques :*

Ce sont des ulcérations marginales superficielles, aux

bords irréguliers, sans infiltration notable. Elles s'accompagnent d'hypoesthésie cornéenne et de douleurs péri-orbitaires.

Evolution

Elle est variable. Certains cas *guérissent très rapidement en 5 à 6 jours,* sans laisser de trace apparente. Il persiste néanmoins toujours une cicatrice (ou leucome) si minime soit-elle, visible au biomicroscope. Mais l'évolution est souvent plus longue, durant 30 à 45 jours. La cicatrice est alors plus importante et elle peut entraîner une baisse de l'acuité visuelle ou un astigmatisme. Les *récidives* sont fréquentes.

Des complications peuvent s'observer :

La surinfection par des germes banaux, des champignons ou d'autres virus. L'ulcération cornéenne prend une allure anfractueuse et une évolution traînante. Le diagnostic sera confirmé par les examens bactériologiques.

Une *atteinte uvéale ou irienne* peut accompagner la surinfection réalisant des irido-cyclites graves et douloureuses.

Il semble que la fréquence actuelle des complications soit en rapport avec l'emploi de cortisone locale, qui entrave les processus de cicatrisation et semble augmenter, in situ, la virulence du virus herpétique, comme le prouvent les expériences de Kimura sur la kératite expérimentale du lapin (156). Les complications des kératites traitées par la cortisone constituent une véritable forme clinique de l'herpès cornéen, « les formes cortisonées des kératites herpétiques » pouvant aboutir à l'hypopion.

Diagnostic

Le diagnostic positif est basé sur une éventuelle notion de contage, les caractères de l'érosion cornéenne, l'isolement du virus herpétique au niveau des lésions oculaires.

Le diagnostic différentiel doit se faire avec des érosions traumatiques et surtout avec la kérato-conjonctivite épidémique, due à l'adénovirus de type 8 ; dans ce cas, les notions

épidémiologiques et l'absence de troubles de la sensibilité cornéenne permettent de faire le diagnostic.

Pronostic

Une première atteinte oculaire guérit généralement rapidement, en particulier, la kératite superficielle du jeune. Les formes superficielles évoluent plus rapidement que les atteintes profondes.

L'hypoesthésie cornéenne, légère et peu étendue, est en faveur d'un bon pronostic.

Enfin, la durée de l'évolution dépend encore de la thérapeutique appliquée (cortisone) et d'éventuelles complications locales.

Nous envisagerons plus loin, dans la partie thérapeutique, les résultats de l'utilisation des virustatiques dans l'herpès oculaire.

CHAPITRE VI

LES FORMES NEUROLOGIQUES D'INFECTION HERPÉTIQUE PRIMAIRE

Historique

Dès 1904, l'atteinte du névraxe par le virus herpétique fut soupçonnée par Ravaut et Darré (229) qui découvrirent l'existence d'une méningite lymphocytaire latente dans un grand nombre de cas d'herpès génitaux. Mais il fallut attendre 1920 pour que la preuve expérimentale de l'affinité du virus pour le névraxe soit fournie par Doerr et Vöchting (79) chez le lapin. En 1920, Levaditi (174), ayant isolé le virus herpétique dans le cerveau d'un sujet mort d'encéphalite léthargique, supposa l'identité de ce virus avec l'agent de l'encéphalite de Von Economo. Ce fut le début d'une longue controverse et l'opinion actuelle semble avoir démenti celle de Levaditi.

Dans les années suivantes, furent publiées quelques observations de méningites et d'encéphalites aiguës d'étiologie herpétique possible. Citons, en particulier, la description d'une petite épidémie hospitalière à symptomatologie méningitique publiée en 1934 à Nancy par De Lavergne, Kissel, Simonin (163).

A ces observations, on a opposé la découverte du virus herpétique dans le liquide céphalo-rachidien d'un certain nombre de sujets sains ou dans celui atteints seulement d'herpès buccal. On l'a même trouvé au cours d'autres maladies, telles que la chorée, le zona, la syphilis.

Néanmoins, l'existence de méningites et d'encéphalites herpétiques est reconnue depuis 1941 : Smith, Lenette

et Reames (257), publient à cette date la première observation de méningo-encéphalite herpétique chez un nouveau-né, avec le double critère anatomo-pathologique et virologique.

En 1943, Armstrong (12) publie une observation complète chez un adulte. Depuis cette date, une quarantaine de cas ont été observés, rèposant sur des critères valables: citons en particulier les observations de Zarafonetis (310), Whitman (294), Fingerland (106), Ginder (117); Afzelius-Alm (3) publie onze cas en 1951, Ross (240) huit cas en 1961, avec une étude sérologique précise. En France, nous trouvons les observations de Bernheim, Sohier et coll. (30), en 1952, Thieffry et coll. (274), en 1955, Etienne et coll. (96), en 1960, comportant toutes des critères cliniques, virologiques et sérologiques. Une étude d'ensemble a été faite par Cambier (58), en 1955.

La plus récente observation a été publiée par Seitelberger et coll. en 1963 (251 bis): le diagnostic a été affirmé par l'isolement du virus herpétique dans le tissu cérébral.

Fréquence - Place dans la maladie herpétique

Afzelius-Alm (3), dans une étude statistique faite en 1951, pense qu'il pourrait s'agir d'une *primo-infection herpétique* dans 7 p. 100 des cas de méningo-encéphalites aiguës aseptiques.

Adair et coll. (1) ont isolé six fois le virus herpétique sur 854 méningites lymphocytaires en 1953, Sohier et Buissière (259) l'ont trouvé une fois sur 242 cas, Brihaye (49) une fois sur 377 (1959). Enfin, Ross (240) pense que l'herpès est plus souvent en cause dans les méningo-encéphalites (19,6 p. 100) que dans les méningites lymphocytaires (0,6 p. 100).

Les études sérologiques faites dans la plupart des observations publiées montrent l'apparition d'anticorps spécifiques au cours de la maladie. Ceci prouve le caractère primaire de l'infection herpétique. Il semble que l'atteinte du névraxe par le virus de l'herpès soit souvent le fait de primo-infections.

Age

Comme les autres formes de primo-infection herpétique, l'atteinte du névraxe survient souvent chez l'enfant. Nous ne reviendrons pas sur les formes du nouveau-né. L'adulte jeune est souvent touché. Il semble, d'autre part, que les séquelles soient plus sévères que chez l'enfant. Ceci suggère que la primo-infection herpétique survenant chez l'adulte envahit plus souvent le névraxe que chez l'enfant et qu'elle est, chez lui, plus sévère.

Circonstances d'apparition

L'atteinte du névraxe peut être *primitive,* en dehors de toute infection herpétique préexistante. La porte d'entrée est alors inconnue, sans doute rhino-pharyngée. Dans l'épidémie décrite par De Lavergne et coll., l'inoculation semble avoir été directe, par les ponctions lombaires (163).

Parfois les manifestations nerveuses apparaissent *secondaires* à une localisation initiale extra-cérébrale. Il s'agit d'une stomatite, notamment dans les observations de Ross, concernant des adultes et des enfants ou d'un herpès génital ou encore d'un herpès cutané. Mais, dans tous les cas, l'atteinte du névraxe semble une manifestation secondaire et tardive de la primo-infection herpétique, se manifestant de huit à dix jours après la localisation initiale.

Mode de propagation du virus au névraxe

Nos connaissances sont basées essentiellement sur les données anatomo-pathologiques humaines et l'expérimentation animale. En effet, il est très difficile de mettre en évidence le virus dans le liquide céphalo-rachidien où il paraît subsister peu de temps.

La transmission par *voie nerveuse* ou phénomène de la *neuroprobasie,* mis en évidence par Levaditi, puis par Goodpasture chez l'animal, peut expliquer certains cas chez l'homme.

L'hypothèse d'une *virémie* est certainement valable, mais encore non prouvée ; on connaît les difficultés de l'isolement

d'un virus dans le sang. Il se peut également que le virus se propage en suivant les voies lymphatiques du pharynx.

Il semble que, chez l'homme comme chez l'animal d'expérience, interviennent, dans le déterminisme des lésions cérébro-méningées, non seulement le degré de virulence, mais peut-être le tropisme particulier de certaines souches d'herpès.

Tableau clinique

Certains auteurs (Cambier) opposent les formes mortelles réalisant d'emblée un grand tableau de méningo-encéphalite grave, aux formes curables, d'expression clinique plus bénigne, réduite à un syndrome méningé banal. Mais la revue des observations de la littérature nous a conduit à penser qu'il n'existe pas de concordance entre la gravité clinique à la période d'état et l'issue de la maladie, surtout chez l'enfant.

Le début est généralement insidieux, marqué par une sensation de malaise général, avec fièvre à 39° - 40°, frissons, céphalées, vertiges, nausées et vomissements. On note, assez fréquemment, des accès bravais-jacksoniens, des troubles du langage ou encore des crises olfactives ou uncinées signalées par Wildi.

A la période d'état, trois tableaux cliniques peuvent être réalisés. Le plus complet et le plus fréquent est celui d'une *méningo-encéphalite aiguë*. Les symptômes, très variables, sont au complet en quelques jours.

1° Les signes encéphalitiques sont caractérisés par des troubles de la conscience, allant de la somnolence au coma profond, des troubles de tonus: alternance de spasticité et de flaccidité, des signes de souffrance focale revêtant la forme de crises convulsives, d'hémiplégie, d'aphasie; des signes d'atteinte du tronc cérébral avec paralysie du VI ou du VII. On a signalé une fois la paralysie respiratoire qui a évolué favorablement.

L'électro-encéphalogramme, rarement pratiqué, montre un rythme désorganisé de façon diffuse, comme dans toutes les encéphalites.

2° Le syndrome méningé est marqué par une raideur de nuque, des céphalées intenses et, parfois, des vomissements. Le liquide céphalo-rachidien est toujours modifié: hypercytose aux environs de 500 à 1 000 cellules mononucléées par millimètre cube et hyperalbuminorachie modérée (0,40 à 0,50 gramme par litre). Quatre fois sur cinq, Ross a observé une hypercytose plus modérée, inférieure à soixante cellules par millimètre cube.

L'atteinte neurologique par le virus herpétique peut donner lieu à une *méningite lymphocytaire isolée,* habituellement bénigne.

Plus rarement, on décrit une *encéphalite aiguë isolée,* sans modifications du liquide céphalo-rachidien.

A ces signes neurologiques sont associés *un syndrome infectieux* sévère avec atteinte marquée de l'état général et parfois des *signes cutanéo-muqueux,* bien utiles pour orienter le diagnostic étiologique. Ils apparaissent souvent quelques jours après le début des troubles neurologiques: éruption vésiculeuse cutanée, stomatite, pharyngite, conjonctivite.

Evolution

Les *formes mortelles* ont été longtemps les seules connues. La mort survient en sept à quatorze jours dans un tableau de coma avec troubles végétatifs.

Mais les *formes curables* sont fréquentes et la guérison est obtenue en quinze jours à deux mois. Elle est souvent complète chez l'enfant, alors que, chez l'adulte, les *séquelles* sont fréquentes, surtout dans les méningo-encéphalites: elles sont psychiques, psycho-motrices ou purement motrices (parésie abdominale, paralysie des fléchisseurs des doigts). Ross signale un cas d'épilepsie post-encéphalitique.

Diagnostic

Les *problèmes de diagnostic* sont, avant tout, d'ordre étiologique. Pour admettre la réalité de l'origine herpétique d'une méningo-encéphalite aiguë, il faut exiger les critères suivants:

La constatation des lésions anatomo-pathologiques typiques, dans les cas mortels, l'isolement du virus dans le cerveau ou le liquide céphalo-rachidien. Les épreuves sérologiques de la primo-infection herpétique seront toujours obligatoirement associées aux données anatomo-pathologiques ou virologiques.

Nosologie

La discussion classique des rapports entre le virus herpétique et l'agent de l'encéphalite léthargique semble close puisque les lésions histologiques sont différentes. Le problème serait définitivement tranché par une nouvelle épidémie qui permettrait une étude sérologique jamais pratiquée.

Plus intéressant est le rapprochement qu'on peut faire avec le virus B du singe de Sabin, agent de la myélite ascendante humaine. Ce virus semble être l'équivalent pour l'homme du virus de l'herpès simplex pour l'animal.

Enfin, l'encéphalite herpétique entre dans le cadre des encéphalites à inclusions.

En conclusion, le virus herpétique est responsable d'un nombre limité de méningo-encéphalites, de méningites et d'encéphalites humaines. Le diagnostic virologique par l'isolement du virus dans le liquide céphalo-rachidien est souvent difficile, mais l'étude des anticorps permet d'affirmer le caractère constamment primaire de l'infection herpétique.

CHAPITRE VII

DERMATOSES D'ÉTIOLOGIE HERPÉTIQUE POSSIBLE

Nous allons passer rapidement en revue quelques syndromes dermatologiques dans lesquels le rôle de l'herpès a été signalé récemment.

A. — Erythème multiforme ou syndrome de Stevens-Johnson

Il s'agit d'une infection généralisée aiguë avec lésions cutanéo-muqueuses.

Le début, brutal, est marqué par de la fièvre, des céphalées et une sensation de malaise général.

Le tableau clinique se complète en quelques jours. Il associe :

— une *dermatose*, caractérisée par des lésions érythémato-maculo-papuleuses, plus ou moins hémorragiques, des vésicules et des bulles à liquide clair qui, en se rompant, prennent l'allure hémorragique. Le corps entier est envahi, sauf le cuir chevelu.

— une *stomatite*, vésiculaire, évoluant vers l'aspect pseudo-membraneux et hémorragique. Une *conjonctivite* muqueuse bilatérale, une *uréthro-balanite* ou une *vulvo-vaginite*.

On a invoqué, à l'origine de cette maladie, les allergies alimentaires ou médicamenteuses (aspirine, sulfamides, barbituriques), le rôle des toxines bactériennes, enfin l'hypothèse d'une *infection virale*.

Morgan et Finland (203), ont publié, en 1949, cinq observations d'érythème multiforme. Le virus herpétique a été isolé des poumons d'un cas mortel par inoculation intracérébrale à la souris et identification par la réaction de neutralisation en présence d'un sérum immun spécifique. Dans un autre cas, suivi de guérison, on a noté l'apparition d'anticorps herpétiques.

En 1953, Womack et Randall (305) ont publié l'observation d'une jeune fille de dix-neuf ans atteinte d'érythème multiforme. Le virus herpétique a été isolé au niveau des lésions cutanéo-muqueuses et on a noté une élévation du taux des anticorps herpétiques.

Foerster et Scott (110) ont rapporté, en 1958, le cas d'une jeune fille de seize ans guérie en deux à trois semaines d'un érythème multiforme. Là aussi, un virus herpétique a été isolé des vésicules cutanées. Le taux des anticorps fixant le complément est passé de 1/8^{e} à la phase aiguë à 1/32^{e} à la phase de convalescence.

Une autre observation a été rapportée par H. Schmidt en Suède en 1961 (246), avec apparition d'anticorps herpétiques.

En conclusion, l'étiologie du syndrome de Stevens-Johnson comporte encore bien des inconnues. L'hypothèse d'une infection virale, en particulier herpétique, semble avoir été vérifiée dans cinq observations.

B. — **Incontinentia pigmenti**

L'incontinentia pigmenti, connue aussi sous le nom de *syndrome de Bloch-Sulzberger* est une dermatose caractérisée par les lésions suivantes, apparaissant successivement :

Erythème, vésicules, papules et pustules couvrent le cuir chevelu, le tronc et la partie proximale des membres en suivant des lignes transversales au niveau des extrémités. Ces lésions récidivent pendant des semaines ; des *lésions lichenoïdes et verruqueuses,* avec hyperkératose apparaissent ensuite ; enfin, des *zones pigmentées,* brun foncé

ou grisâtre, s'observent au niveau du flanc, des aisselles, des régions inguinales et des membres. Elles peuvent persister ou s'atténuer et disparaître.

D'autres lésions, ecto- ou mésodermiques, affectant le système nerveux central, l'œil, les dents et les ongles, etc... ont été signalées chez ces malades.

En 1962, PALMGREEN (221) a rapporté l'observation d'un nouveau-né atteint d'un syndrome d'incontinentia pigmenti et chez qui le virus herpétique a été isolé au niveau des lésions cutanées.

Il envisage la possibilité d'une infection prénatale, en rapport avec une primo-infection herpétique de la mère à l'origine de la maladie.

Assez voisine de ce syndrome semble être *la dermatite herpétiforme* que certains considèrent comme une variété bulleuse du tableau d'incontinentia pigmenti (EPSTEIN). On l'a rapprochée aussi de la maladie herpétique du nouveau-né. Mais le virus herpétique n'a encore jamais été isolé au niveau des lésions cutanées.

CHAPITRE VIII

FORMES EXCEPTIONNELLES DE PRIMO-INFECTION HERPÉTIQUE

L'association d'une infection herpétique et d'une anémie hémolytique a été rapportée par TODD et coll. (276). Il s'agissait d'une fillette de six ans hospitalisée pour un syndrome anémique avec atteinte sévère de l'état général. Les examens complémentaires ont permis d'aboutir au diagnostic d'anémie hémolytique avec test de Coombs direct positif. Cette anfant avait également une rhino-pharyngite et des vésicules d'herpès au niveau des muqueuses jugales. Le virus herpétique n'a pas été isolé dans le sang, mais le dosage des anticorps herpétiques neutralisants a donné les résultats suivants: 4e jour: 1/16e; 20e jour: supérieur à 1/256e. La très forte augmentation du titre des anticorps entre les deux prélèvements permet d'affirmer la primo-infection herpétique.

On peut discuter les rapports entre cette infection et l'anémie hémolytique et soulever l'hypothèse d'une hémolyse secondaire à une production d'auto-anticorps d'origine virale. Cette observation doit être rapprochée de celle de MOOLTEN et CLARK (cités par TODD) qui isolèrent le virus de Newcastle dans le sang d'un homme de 37 ans et d'un enfant de 11 mois, atteint d'anémie hémolytique aiguë idiopathique.

CHAPITRE IX

PRIMO-INFECTION HERPÉTIQUE DE L'ADULTE

La primo-infection herpétique a été rarement décrite chez l'adulte. Du fait de la fréquence des porteurs sains d'herpès, l'isolement du virus est, chez lui, moins significatif que le dosage des anticorps herpétiques.

Les principales formes de primo-infection herpétique de l'adulte ont été passées en revue par Kilbourne et Horsfall (155). On retrouve les mêmes manifestations que chez l'enfant, avec des caractères cliniques identiques:

— stomatites: Mac Nair Scott (192), Rogers (237);
— vulvo-vaginites: Slavin et Gavette (255);
— kératites: Gallardo (115);
— méningocéphalites: Afzelius-Alm (3), Armstrong (12);
— maladie de Kaposi: Ruchman (244).

A côté de ces formes classiques, certains auteurs ont rapporté des observations de primo-infection herpétique n'appartenant à aucun cadre clinique défini. Nous les passerons rapidement en revue.

1 — Formes cutanées non évocatrices d'herpès:

En 1946, Nagler (cité par Kilbourne et Horsfall) a rapporté l'observation d'une infection cutanée et traînante de la jambe, apparemment banale. Le virus herpétique a été isolé au niveau des lésions et on a constaté l'apparition d'anticorps neutralisants.

En 1948, Kipping et Downie (158) ont décrit chez un adulte une maladie généralisée sévère, caractérisée par des lésions cutanées varioliformes, avec atteinte grave de l'état général. Le virus herpétique a été isolé au niveau de la peau et des anticorps neutralisants sont apparus à la convalescence.

2 — Au cours d'infections pulmonaires :

Sanders, en 1945, a isolé un virus herpétique dans les crachats d'un sujet atteint de pneumopathie atypique. Des réserves doivent être faites étant donné l'ubiquité de ce virus et l'absence d'étude sérologique.

Plus intéressante est l'observation de Morgan et Finland (203) qui isolèrent le virus herpétique à partir du poumon d'un sujet mort de pneumopathie atypique avec érythème exsudatif polymorphe.

3 — Enfin, Kilbourne et Horsfall ont rapporté, en 1951, deux observations de primo-infection herpétique revêtant l'aspect de maladie fébrile aiguë qui a évoqué le diagnostic de mononucléose infectieuse (155).

L'une concernait un homme de quarante-deux ans atteint de fièvre, anorexie, polyadénopathies, hyperesthésie de l'hémi-face gauche et petite ulcération de la lèvre supérieure. L'évolution a été favorable en une à deux semaines. Le virus herpétique a été isolé dans le prélèvement de gorge et le taux d'anticorps neutralisants est passé de 0 à 1/40e, un mois après le début.

La deuxième observation concernait un homme de vingt et un ans atteint de stomatite sévère : petite ulcération de la lèvre inférieure, pharyngite, petites papules rouges centrées par une vésicule jaune au niveau des amygdales, volumineuses adénopathies cervico-axillaires. Le virus herpétique a été isolé au niveau de la gorge, et le taux des anticorps neutralisants est passé de 0 à 1/90e.

En résumé, la primo-infection herpétique, rare chez l'adulte, revêt, le plus souvent, les mêmes aspects cliniques

que chez l'enfant. Toutefois, pour être complet, nous avons tenu à rapporter quelques observations non spécifiques et au cours desquelles la preuve de la primo-infection herpétique a été affirmée par l'isolement du virus et l'apparition d'anticorps neutralisants.

TROISIÈME PARTIE

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA PRIMO-INFECTION HERPÉTIQUE

INTRODUCTION

S'il est facile de rapporter au virus herpétique un bouquet de vésicules cutanées d'aspect et d'évolution classiques, il n'en est pas de même de certaines formes cliniques où le diagnostic étiologique et la preuve de la primo-infection herpétique ne sont apportés que par la biologie.

— *L'anatomie pathologique* permet d'orienter le diagnostic par la reconnaissance de lésions typiques au niveau de la peau, des muqueuses ou des organes prélevés post-mortem.

— *La virologie* affirme l'étiologie de l'affection grâce à l'isolement du virus et son identification.

— Enfin, le caractère primaire de l'infection herpétique est établi grâce à la *sérologie,* par l'étude des anticorps neutralisants et fixant le complément, et par les réactions d'allergie cutanée.

CHAPITRE I

LES LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES HUMAINES

Elles sont suffisamment caractéristiques pour permettre généralement de poser le diagnostic d'infection herpétique même en l'absence de preuves virologiques. On peut les observer, soit au niveau des lésions cutanées ou muqueuses prélevées par biopsie, soit au niveau du système nerveux et des viscères prélevés post-mortem. Ainsi, dans les formes généralisées, le diagnostic a été fait le plus souvent à l'autopsie. Dans un cas d'hépatite herpétique ayant évolué vers la guérison, TOLENTINO a pu en faire le diagnostic grâce à une ponction-biopsie du foie (*277*). Il serait intéressant de pratiquer plus couramment un tel examen afin de dépister plus tôt et plus souvent la maladie herpétique généralisée du nouveau-né et l'atteinte hépatique qui peut compliquer une primo-infection sévère.

Les fragments prélevés sont fixés dans du liquide de ZENKER ou de BOUIN et les coupes histologiques sont traitées avec les techniques usuelles. Des frottis peuvent être éventuellement pratiqués. Les colorations visent à mettre en évidence les inclusions acidophiles. Citons : la méthode de MANN (bleu de méthylène-éosine), le Giemsa, l'hémalum-éosine, la phloxine-bleu de méthylène, le bleu de méthylène oxalaté et la fuchsine acide, la méthode fuchsine safranine-bleu (LEPINE), l'imprégnation argentique.

A. — Lésions cutanéo-muqueuses

Nous étudierons d'une part les lésions histologiques tissulaires, d'autre part, les inclusions intra-nucléaires éosinophiles.

Lésions histologiques tissulaires

Les premières lésions connues furent celles de la vésicule décrite par Unna. Elle n'est pas spécifique puisqu'on la retrouve dans la varicelle et le zona.

Au niveau de la peau, cette vésicule est creusée dans la couche basale de Malpighi. *Sa paroi* est constituée par des cellules épithéliales altérées: elles ont subi la transformation dite « ballonnisante » ou bien le cytoplasme est réduit à une masse fibrinoïde. Le stroma présente une réaction inflammatoire avec infiltrat de cellules mononucléées, puis de quelques polynucléaires et dilatation des capillaires. Dans *le liquide vésiculaire*, on trouve des cellules épithéliales desquamées, de rares polynucléaires et parfois des cellules géantes multinucléées, faites de l'accolement de plusieurs cellules en voie de dégénérescence; elles contiennent des corps d'inclusions intranucléaires éosinophiles. Mais ceux-ci s'observent surtout dans le chorion et les parois des capillaires, sous la vésicule.

Au niveau des muqueuses, la vésicule est identique, mais sa destruction rapide fait place à une ulcération. Dans le chorion la réaction inflammatoire est plus accentuée. Si les muqueuses buccales et génitales sont le plus souvent touchées, toutes les autres peuvent être atteintes, et même les muqueuses œsophagiennes et gastriques, fréquemment ulcérées au cours de l'herpès généralisé du nouveau-né. On a même incriminé l'herpès à l'origine de certains ulcères gastriques de l'adulte.

Les lésions cellulaires sont semblables au niveau de tous les organes humains et animaux et, de même, après inoculation sur membrane chorio-allantoïdienne ou en cultures de tissus. En périphérie des lésions tissulaires, on observe des cellules dont l'atteinte nucléaire est caractérisée

par la margination de la chromatine et la présence d'une ou plusieurs inclusions homogènes, acidophiles. La taille de la cellule demeure normale.

B. — **Lésions viscérales**

A L'EXAMEN MACROSCOPIQUE, un signe particulier est constamment retrouvé : la présence de petits nodules nécrotiques à la surface et dans le parenchyme de certains organes, en particulier dans le foie.

Le foie est augmenté de volume. Sa surface est parsemée de nodules jaunâtres, arrondis, plats, en taches de bougie mesurant 1 à 4 mm de diamètre, parfois entourée d'une zone hémorragique. Ils peuvent être plus gros (1 cm) ; leurs bords sont alors irréguliers et leur centre déprimé.

A la coupe du foie on voit des nodules identiques, répartis de façon plus ou moins diffuse.

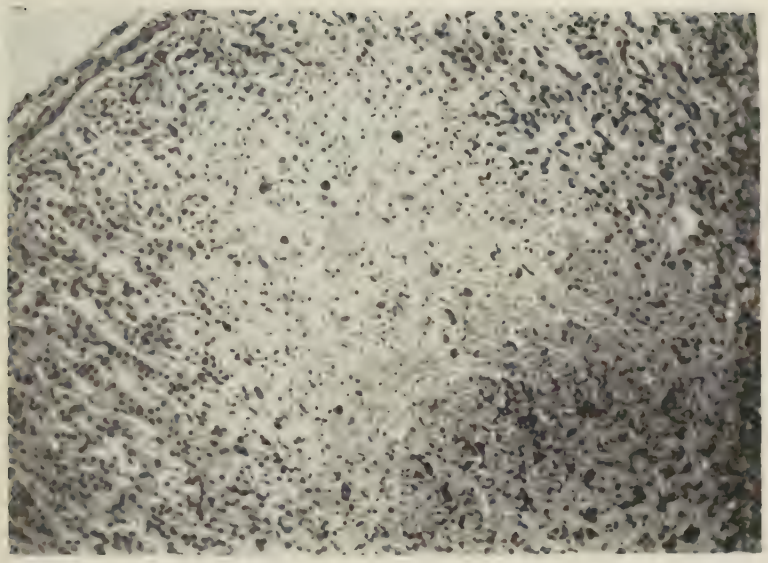
La vésicule biliaire et les voies biliaires extra-hépatiques sont intactes.

Tous les viscères peuvent présenter des nodules identiques, ainsi que des foyers hémorragiques, en particulier : *la rate, les surrénales, les reins* et *les poumons*. Ces derniers sont souvent parsemés de lésions d'atélectasie ou de foyers de condensation.

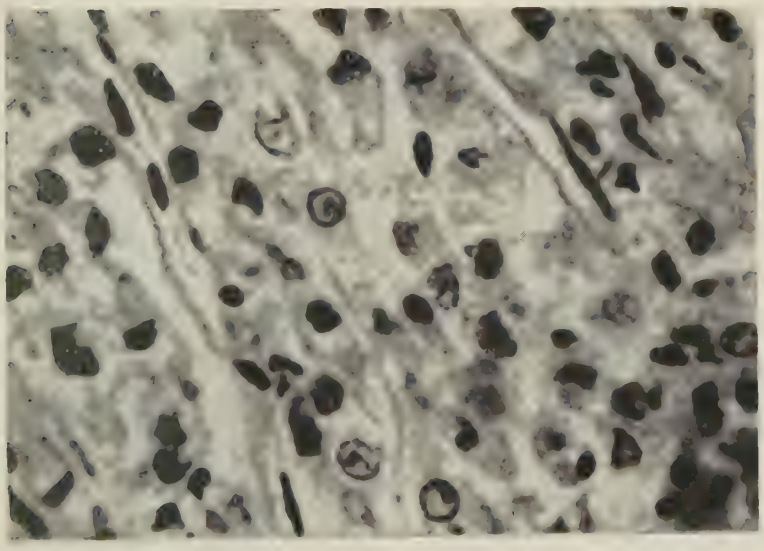
Le cerveau et les méninges sont congestionnés ; on note souvent une atteinte élective de certaines régions : face inférieure des lobes temporaux, uncus de l'hippocampe, cortex occipital. A ce niveau, on voit, à la coupe, des foyers plus ou moins étendus de ramollissement, d'aspect dépoli, rose grisâtre, parsemé d'un piqueté hémorragique.

L'EXAMEN HISTOLOGIQUE apporte la confirmation de la nature herpétique des lésions macroscopiques grâce à l'observation de 2 lésions spécifiques :

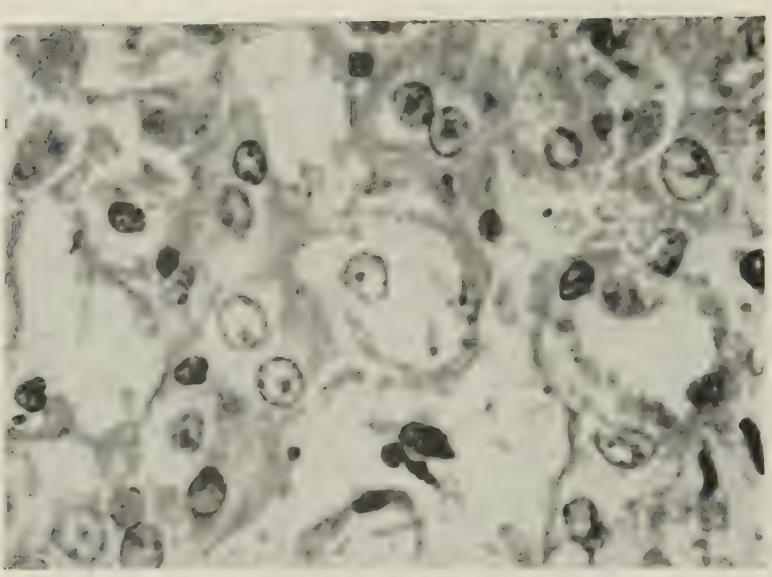
— *des zones nodulaires de nécrose acidophile*, du *type de nécrose de coagulation* atteignant aussi bien les cellules que le stroma et les vaisseaux, de taille variable, allant de quelques cellules à de vastes plages. Les fibres de réticuline



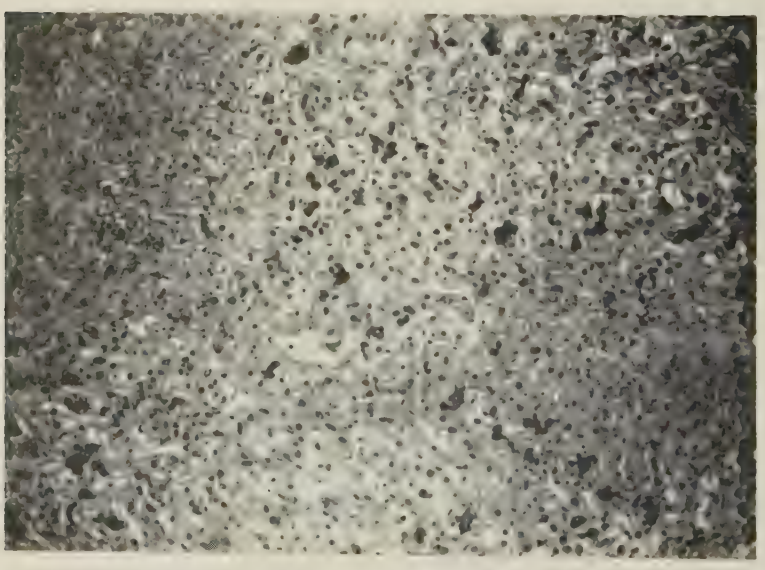
Surrénale (gross. × 100)
Plage de nécrose acidophile intéressant la substance corticale, entre la capsule et la zone fasciculée.



Surrénale (gross. × 500).
Lésions nucléaires typiques
margination chromatinienne, inclusions acidophiles.



Foie (gross. × 100).
Dissociation du parenchyme hépatique : zone de nécrose acidophile mal limitée : Nombreux granules d'hémosidérine, témoins de suffusions hémorragiques.



Foie (gross. × 500).
Lésions nucléaires typiques, à divers stades :
ballonnisation, margination de la chromatine et inclusions acidophiles.

prolifèrent en tous sens, détruisant l'architecture normale (coloration de Vilder). Cette nécrose débute habituellement dans les régions périvasculaires.

— les *inclusions intranucléaires acidophiles* dans certaines cellules situées en bordure de la zone nécrotique.

Au niveau du foie, les lésions sont constantes en cas d'herpès généralisé du nouveau-né ou du nourrisson.

Les plages de nécrose sont de taille variable; elles peuvent envahir plusieurs lobules du foie. Elles semblent prendre naissance dans la région centro-lobulaire, dont les veines sont dilatées et envahies d'un réseau fibrineux renfermant des hématies dégénérées.

La zone intermédiaire du lobule, d'abord respectée, est peu à peu envahie par la nécrose qui s'étend de façon excentrique vers les espaces portes, détruisant les cellules périportales, le collagène, puis les canalicules biliaires et les vaisseaux sanguins.

Le tissu hépatique devient méconnaissable, infarci de ces plages de nécrose acidophiles, isolant des séquestres d'hépatocytes, sur un fond de débris nucléaires souvent pycnotiques et mêlés à des granules d'hémosidérine, dus à des suffusions hémorragiques antérieures.

Les inclusions éosinophiles s'observent en périphérie de cette nécrose, dans le noyau des hépatocytes, ainsi que dans les cellules des parois vasculaires.

Dans les glandes surrénales les lésions sont identiques: zones de nécrose acidophile généralement plus petites, localisées dans la cortico-surrénale et des inclusions intranucléaires spécifiques en périphérie.

Ces lésions existaient dans 16 observations chez le nouveau-né et dans 9 cas d'hépatite du nourrisson, où ces recherches ont été faites.

La rate est souvent lésée (8 fois chez le nouveau-né, 1 fois chez le nourrisson). Elle est congestive et envahie de zones de nécrose entourant les vaisseaux sanguins. Les cellules réticulaires périphériques présentent des inclusions intranucléaires.

Les reins semblent plus rarement touchés (3 fois chez le nouveau-né, 1 fois chez le nourrisson).

Les poumons peuvent être le siège de zones de nécrose avec inclusions, envahissant un ou plusieurs lobules (6 observations). Des lésions non spécifiques hémorragiques, œdémateuses, ou même d'atélectasie ou de condensation broncho-pneumonique sont fréquemment décrites.

Le cœur est rarement atteint ; néanmoins des lésions spécifiques ont été décrites au niveau du myocarde (XII, XXIV) de l'épicarde (XIII) et des fibres musculaires périvasculaires (I).

Les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse sont parfois envahis (VII).

Le pancréas avait un aspect subnormal dans toutes les observations.

Au niveau de l'encéphale, la découverte de lésions spécifiques peut permettre de rapporter au virus herpétique une méningo-encéphalite mortelle du nouveau-né, du nourrisson ou de l'adulte. Inconstantes, les lésions peuvent exister néanmoins au cours de la maladie herpétique généralisée du nouveau-né (XVIII).

Les méninges, congestionnées, sont infiltrées de cellules mononucléées, surtout en regard des foyers corticaux.

Les lésions parenchymateuses sont diffuses et telles qu'on les observe dans toutes les encéphalites virales : altérations des cellules ganglionnaires avec aspect pâle du corps cellulaire et tigrolyse, nodules inflammatoires disséminés et infiltrats en manchons périvasculaires. En certaines zones, les lésions, plus accusées, forment des foyers de dégénérescence nécrotique entourés d'une réaction inflammatoire. Les inclusions intranucléaires acidophiles s'observent en périphérie de ces foyers, dans les cellules ganglionnaires et les cellules gliales (oligoglie, astroglie). La localisation des lésions est variable : le rhinencéphale semble plus fréquemment atteint.

En résumé, le diagnostic d'herpès peut être fortement suspecté par la constatation de lésions anatomo-patholo-

giques, cutanéo-muqueuses ou viscérales, caractéristiques : apparition précoce d'inclusions intranucléaires acidophiles, avec nécrose tissulaire, hémorragies et réaction inflammatoire discrète.

Toutefois, quelques problèmes de DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL peuvent se poser avec des *maladies virales* à tropisme viscéral donnant lieu à des lésions cellulaires du même type.

On sait que le *virus de la varicelle et du zona* donne des vésicules identiques et que les inclusions acidophiles sont les mêmes. *La fièvre jaune* peut parfois prêter à discussion, mais la nécrose hépatique y est toujours localisée à la zone médiane du lobule hépatique.

En général, le contexte clinique, joint aux études sérologiques et virologiques, permettent de les reconnaître.

La *maladie des inclusions cytomégaliques* est caractérisée également par des inclusions intra-nucléaires du type A de COWDRY, mais elles sont situées dans des cellules géantes (20 à 35 microns), présentant par ailleurs des inclusions intracytoplasmiques basophiles; la membrane nucléaire, très basophile, présente deux zones de condensation : « les corps orbitaires » dont le plus gros siège en regard d'une encoche creusée sur l'inclusion intranucléaire. Cet aspect est très caractéristique. Enfin, dans cette maladie, il n'existe pas de zones de nécrose et les lésions siègent dans les cellules épithéliales, tandis que la nécrose combinée du foie et des surrénales, ainsi que l'envahissement *endothélial* seraient pour certains auteurs assez spécifiques de l'herpès.

CHAPITRE II

ISOLEMENT ET IDENTIFICATION DU VIRUS HERPÉTIQUE

A. — **Les prélèvements**

Ils doivent être effectués *précocement,* dès les premiers jours de la maladie, de préférence entre le 1er et le 4e jour, pour qu'on ait le maximum de chances d'isoler le virus.

Le produit de prélèvement doit être inoculé ou ensemencé *immédiatement;* on évite ainsi les risques de contamination et d'altération du virus entraînés par des manipulations plus nombreuses et la nécessité de le placer dans un milieu de transport.

Celui que nous avons utilisé est le liquide de Hanks, additionné d'antibiotiques et réparti en tubes stériles bouchés avec du caoutchouc. Le produit a été ensemencé ou inoculé en général dans l'heure qui a suivi le prélèvement: parfois, il a été conservé à + 4° pendant quelques heures.

Certains auteurs utilisent la glycérine comme milieu de transport, ou des sérums animaux dilués, ou encore le jaune d'œuf.

Les produits pathologiques où peut être isolé le virus herpétique sont multiples.

La sérosité d'une ou plusieurs vésicules ou pustules cutanées ou muqueuses sera prélevée à l'aide d'une pipette Pasteur ou aspirée à la seringue avec une aiguille intradermique. L'isolement du virus herpétique y est, en général, facile. Nous l'avons réalisé dans 9 cas.

Les ulcérations cutanées, muqueuses, oculaires, seront grattées à l'aide d'un écouvillon qui sera agité ensuite dans un tube contenant du liquide de Hanks additionné d'antibiotiques ou un autre milieu de transport. Le virus herpétique y est aussi facilement isolé; 13 fois nos résultats ont été positifs.

En ce qui concerne les lésions buccales, certains auteurs ont conseillé de pratiquer des *prélèvements de gorge ou de salive* (Buddingh) mais on s'expose à des risques d'erreurs, car le virus herpétique peut demeurer à l'état latent dans la salive de sujets sains (Levaditi, Doerr, Teissier).

Néanmoins au cours de stomatites ou d'angines, nous avons isolé un virus herpétique dans le prélèvement de gorge de 12 enfants.

Le L.C.R. sera prélevé aseptiquement sur le vivant ou aussitôt après la mort et ensemencé le plus rapidement possible, car c'est un mauvais milieu de conservation pour les virus. La date du prélèvement doit être précoce, de préférence entre le 1er et le 3^{e} jour de la maladie, la présence du virus étant éphémère. Ici aussi des risques d'erreur peuvent être dus, d'une part à la difficulté d'isoler des virus dans le L.C.R., d'autre part à l'existence possible du virus herpétique dans le L.C.R. de sujets sains. Nous avons réussi un tel isolement dans un seul cas: il s'agissait du nouveau-né atteint d'herpès viscéral généralisé, chez qui le virus a pu être isolé dans le L.C.R. prélevé aussitôt après la mort, avant l'autopsie.

Pour l'ensemble des auteurs, les *selles* ne représentent pas un lieu de choix pour la recherche du virus herpétique.

Seul Buddingh (51) affirme que son isolement y est facile durant la phase active de la maladie, en particulier au cours des gingivo-stomatites. Le virus, provenant de l'oto-pharynx, peut parfois y être trouvé avec 3 ou 4 jours de retard par rapport aux lésions buccales.

Pour notre part, nous avons observé la perte du pouvoir pathogène de plusieurs souches de virus herpétique mis en contact avec des selles pendant 24 heures. Par ailleurs, nous

avons isolé à 5 reprises le virus herpétique dans le produit d'écouvillonnage rectal au cours de gingivo-stomatites.

Le sang doit être prélevé stérilement, à raison de 5 à 10 ml, sur héparine ou dans un flacon contenant des billes de verre pour défibrination, ou enfin dans un tube stérile ordinaire. Le virus herpétique peut être isolé par ensemencement du sang total où du sérum. Mais si la virémie est certaine au cours de la primo-infection herpétique, elle est très fugace et sans doute très précoce (48 premières heures?) C'est ce qui explique la négativité des résultats obtenus sur le sang, où le virus herpétique n'a été isolé que 3 fois: par Ruchman et Dodd (243) chez un malade atteint d'une rhinite herpétique de primo-infection et par Pugh et Dudgeon (226) dans 2 maladies de Kaposi.

Expérimentalement, le virus herpétique a pu être isolé à plusieurs reprises dans le sang de lapines gravides inoculées par scarification cornéenne par Biegeleisen (34) ou des souris infectées par Slavin et Berry (255).

Nos propres essais d'isolement ont toujours été infructueux, en particulier chez des lapines inoculées par voie cornéenne et dont le sang a été prélevé toutes les 24 heures, selon la technique de Biegeleisen.

Les fragments d'organes seront prélevés stérilement en cours d'autopsie réalisée le plus tôt possible après la mort (avant 6 h). Ils devront être placés séparément dans des flacons stériles contenant du liquide de Hanks et des antibiotiques, afin de préciser dans quels viscères le virus est présent. Chaque prélèvement sera ensuite mis en suspension à l'aide d'un broyeur. Après centrifugation pour éliminer les débris tissulaires, le surnageant est recueilli et inoculé.

Quand l'inoculation ne peut être faite immédiatement, les fragments d'organes seront conservés dans la solution de glycérine tamponnée de Lepine.

B. — **Les méthodes d'isolement**

Nous disposons de trois méthodes pour isoler le virus herpétique dans les produits pathologiques prélevés.

1° L'inoculation a l'animal:

Nous la plaçons volontairement en tête, car ce fut la première méthode utilisée. Elle l'est encore, mais on l'emploie plutôt aujourd'hui pour confirmer éventuellement un diagnostic établi plus rapidement par d'autres moyens.

Parmi les nombreux animaux sensibles au virus herpétique, on utilise, avant tout, *le lapin,* inoculé par voie cornéenne ou intracérébrale et, plus rarement, la souris inoculée par voie intracérébrale et le souriceau nouveau-né par voie intra-péritonéale ou le cobaye injecté par voie cutanée dans les coussinets plantaires.

Nous avons utilisé surtout le lapin: la constatation d'une kératite herpétique suivie d'encéphalite a confirmé, en particulier, le diagnostic d'herpès généralisé du nouveau-né dans notre observation.

2° L'inoculation a l'œuf embryonné:

Elle a encore la faveur de certains auteurs, comme méthode d'isolement et de titrage du virus. Mais elle nécessite de nombreuses manipulations et ne permet pas un diagnostic rapide. C'est pourquoi elle est plutôt réservée actuellement à la préparation d'antigènes pour la réaction de fixation du complément.

3° L'ensemencement en culture de tissu:

C'est, actuellement, la méthode de choix qui permet un diagnostic rapide.

Toutes nos souches d'herpès ont été isolées de cette façon, en culture de cellules KB, de cellules trypsinisées de rein de singe, de thyroïde et de rein humains.

Chaque produit pathologique est ensemencé dans deux tubes de cultures à raison de 0,1 ml pour 0,9 ml de milieu de culture. Ces tubes sont placés en roller à l'étuve à 37° et surveillés quotidiennement au microscope optique. Habituellement, l'effet cytopathique apparaît dès le premier passage en 24 à 48 heures, 3 jours au plus tard; sinon, on pratique un ou deux repiquages.

Lorsqu'une lyse cellulaire apparaît dans les tubes avec formations cellulaires en « *grappes de raisin* » caracté-

ristiques, on ensemence des tubes à lamelles à raison de 0,3 ml de suspension contenant le milieu nutritif et les cellules infectées du passage précédent. L'examen quotidien au microscope optique permet de choisir le moment optimum où les lamelles doivent être fixées (au fixateur de Duboscq - Brasil ou à l'alcool méthylique), colorées à l'hémalum-éosine et montées sur lame avec du baume du Canada. L'examen microscopique permet alors d'observer l'effet cytopathique caractéristique que nous avons déjà longuement décrit: inclusions intranucléaires acidophiles et margination de la chromatine.

Les lésions obtenues sur membrane chorio-allantoïdienne ou en cultures de tissus sont suffisamment caractéristiques pour permettre, avec le contexte clinique, de porter le diagnostic d'infection herpétique. L'inoculation à l'animal peut apporter un argument supplémentaire.

Néanmoins la preuve formelle ne sera donnée que si l'on pratique une des épreuves d'identification du virus.

C. — **Titrage et identification du virus herpétique**

Le titrage du virus doit précéder les épreuves d'identification. Il est réalisé en culture de tissu dans les mêmes conditions que dans l'épreuve de neutralisation et permet de calculer la « dose culture de tissu 50 p. 100 ».

L'identification du virus herpétique peut être réalisé par plusieurs méthodes.

1° *L'épreuve de séro-protection* consiste à immuniser préalablement des animaux (lapins ou cobayes), puis à contrôler cette immunité par inoculation du virus à identifier. On inocule en même temps des animaux réceptifs qui servent de témoins. Cette méthode est actuellement délaissée.

2° *L'épreuve de neutralisation* peut être réalisée chez l'animal ou en œuf embryonné après un temps de contact virus-sérum immun spécifique. Elle est pratiquée de façon courante en culture de tissu, après titrage du virus.

3° *L'épreuve de déviation du complément* peut être réalisée à l'aide d'antigènes préparés à partir de la membrane chorio-allantoïdienne sur laquelle se sont développées des lésions que l'on pense herpétiques. L'épreuve est faite en présence d'un sérum antiherpétique de titre connu. Il est possible d'utiliser comme antigène le liquide de culture cellulaire infectée par le virus herpétique. Ces trois épreuves sont très rarement réalisées et l'on se contente habituellement d'isoler le virus.

Beaucoup plus intéressante est :

4° *La méthode des anticorps fluorescents*, qui permet en même temps, d'isoler et d'identifier le virus. Dans la méthode directe, le procédé, mis au point par Coons (63), consiste à faire réagir des solutions d'anticorps herpétiques marqués à la fluorescéine, sur la préparation contenant l'antigène viral à étudier. Après incubation, la préparation est lavée. Si l'antigène viral est présent, il se forme un complexe antigène-anticorps fluorescent. Dans le cas contraire, l'anticorps fluorescent non fixé est éliminé par le lavage, la fluorescéine disparaît de la préparation.

Sur des prélèvements de vésicules cutanéo-muqueuses, Biegeleisen (35) a obtenu dans 15 cas, des résultats concordants avec les autres techniques d'isolement du virus.

CHAPITRE III

PREUVES IMMUNOLOGIQUES DU CARACTÈRE PRIMAIRE DE L'INFECTION HERPÉTIQUE

L'apparition d'anticorps antiherpétiques chez un sujet qui en était dépourvu prouve que celui-ci vient d'être infecté pour la première fois par le virus.

La preuve formelle d'une primo-infection herpétique est donc apportée par le dosage des anticorps spécifiques et éventuellement par la recherche d'une allergie cutanée.

En principe, dans le premier prélèvement sanguin pratiqué dès le début de la maladie, en même temps que sont effectués les prélèvements virologiques, le taux des anticorps neutralisants ou fixant le complément est nul. Néanmoins, leur apparition étant parfois précoce, il est possible d'observer dès le 3e ou le 4e jour des taux d'anticorps faibles (1/8e à 1/16e); il faut alors exiger dans le 2e prélèvement une augmentation de leur taux, égale au triple ou au quadruple de la valeur trouvée initialement (GAJDUSEK, 114).

Ce deuxième prélèvement est pratiqué au cours de la 3e semaine de la maladie. Les anticorps spécifiques sont alors présents.

Résultats sérologiques personnels

Les critères sérologiques ont été apportés dans 14 cas de stomatites, 2 angines, 3 maladies de Kaposi. Ils figurent dans un tableau.

Nom	Age	Diagnostic	A. C. neutralisants		A. C. fixant le complément	
F. C	19 m	stomatite	non dosés	15e j : 1/16	non dosés	15e j : 1/16
B. J.	6 a 1/2	stomatite	2e j : 0	non dosés	2e j : 0	non dosés
M. D.	3 a 1/2	stomatite	4e j : 0	17 e j : 1/32	4e j : 0	17 e j : 1/16
M. M.	7 a	stomatite	3e j : 0	16e j : 1/16	3e j : 0	16e j : 0
S. C.	22 m	stomatite	4e j : 0	17ej : 1/16	4e j : 0	17e j : 0
M. A.	2 a	stomatite	6e j : 0	21e j : 1/64	6e j : 0	21e j : 1/64
K. P.	20 m	stomatite mauvais E.G.	10e j : 0	21e j : 0 50e j : 1/32	6e j : 0	21e j : 0 50e j : 1/64
L. A.	5 m1/2	stomatite	5e j : 0	30ej : 1/64	5e j : 0	30e j : 1/16
A. M.	17 m	stomatite	5e j : 0	30ej : 1/64	5e j : 0	30e j : 1/16
S. G.	20 m	stomatite	non dosés	12ej : 1/64	non dosés	12e j : 1/32
M. N.	2 a	stomatite mauvais E.G.	14e j : 0	35ej : 1/16	14e j : 0	35e j : 1/16
S. P.	2 a	stomatite	1er j : 0	12e j : 1/16	1er j : 0	12e j : 1/16
P. S.	16 m	stomatite	Fer j : 0	21e j : 1/32	1er j : 0	21e j : 1/16
R. L.	11 a	stomatite	2e j : 0	30ej : 1/64	2e j : 0	30e j : 1/64

Résultats sérologiques personnels
dans 14 stomatites herpétiques.

Nom	Age	Diagnostic	A. C. neutralisants		A. C. fixant le complément	
D J.	2 a 1/2	Angine +herpès labial	3e j : 0	17e j : 1/16	3e j : 0	17e j : 1/64
A M.	9 a 1/2	angine	3e j : 0	15e j : 1/128	3e j : 0	15e j : 1/64
M A.	5 m	Kaposi	5e j : 0	17ej : 1/16	5e j : 0	17e j : 0
P. N.	6 m	Kaposi	5e j : 0	26e j : 1/64	5e j : 0	26e j : 1/16
P. D.	14 m	Kaposi	11e j : 0	21e j : 1/64	11e j : 0	21e j : 1/64

Résultats sérologiques personnels
dans deux angines herpétiques et trois maladies de Kaposi.

1° *La réaction de neutralisation* a été réalisée en cultures de tissu par la méthode « virus constant - sérum dilué » avec un virus de titre connu et utilisé à 100 DCT 50 p. 100. Dans tous les cas étudiés, le premier prélèvement sanguin, pratiqué habituellement entre le 1er et le 5e jour de la maladie, ne contenait pas d'anticorps, ou du moins leur taux était inférieur à 1/8e, première dilution effectuée.

Dans le deuxième échantillon de sang, le taux des anticorps neutralisants s'élevait à une valeur moyenne de 1/32e (1/16e à 1/128e).

Les valeurs assez faibles (1/16e), souvent trouvées, s'expliquent sans doute par la date un peu précoce du 2e prélèvement, souvent pratiqué dès le 12e ou 15e jour.

Dans deux cas, l'apparition des anticorps neutralisants a été très tardive entre les 21e et 50e jours. Il s'agissait de 2 enfants en très mauvais état général et dont les moyens de défense immunologique étaient, sans doute, diminués.

2° *La réaction de fixation du complément* a été réalisée selon la méthode de Kolmer avec un antigène préparé à partir de membrane chorio-allantoïdienne d'œufs embryonnés.

Les résultats sont comparables à ceux obtenus par la réaction de neutralisation: absence d'anticorps au début de la maladie et apparition de ceux-ci à partir du 15e jour. Les taux observés étaient compris entre 1/16e et 1/64e. Dans 3 cas seulement, ils étaient nuls, mais le prélèvement avait été fait au 16e ou 17e jour et on sait que les anticorps fixant le complément apparaissent souvent un peu plus tard que les anticorps neutralisants. Ceci peut expliquer les chiffres inférieurs obtenus souvent par la réaction de fixation du complément par rapport à la réaction de neutralisation.

3° *La recherche de l'allergie cutanée* peut également apporter la preuve de l'infection herpétique récente d'un sujet, quand on constate que la réaction cutanée, négative au début de la maladie, devient positive 15 ou 20 jours après.

Mais l'intérêt plus théorique que pratique de cette réaction et les difficultés de préparation de l'antigène, limitent les applications de cette méthode.

Pour notre part, nous ne l'avons jamais utilisée.

En conclusion, les règles de conduite pratique de diagnostic biologique de primo-infection herpétique sont les suivantes : chez tout malade soupçonné d'être infecté pour la première fois par le virus herpétique, du fait de son âge ou de l'aspect particulier des lésions, on effectue un prélèvement destiné à l'isolement du virus en cultures de tissus, ou plus rarement en œuf embryonné. Le même jour, on recueille 5 à 10 ml de sang pour la recherche des anticorps neutralisants ou fixant le complément. L'inoculation à l'animal (cornée de lapin) peut venir confirmer le diagnostic virologique.

Vingt jours après le début de la maladie, doit être prélevé un deuxième échantillon sanguin où la présence d'anticorps spécifiques prouvera le caractère primaire de l'infection herpétique.

L'anatomie pathologique passe maintenant au second plan, derrière les méthodes virologiques et sérologiques. Elle reste utile, néanmoins, au diagnostic des formes mortelles, qui est bien souvent fait seulement à l'autopsie.

QUATRIÈME PARTIE

PATHOGÉNIE

CHAPITRE I

Dans l'ensemble des viroses humaines et plus particulièrement dans le groupe des virus Herpès, l'histoire naturelle de l'Herpès simplex a été l'une des mieux étudiées.

CYCLE GÉNÉRAL DE L'INFECTION HERPÉTIQUE

Il est défini par un ensemble de phénomènes cliniques et humoraux qui se déroulent en étroite corrélation.

A. — **Cycle clinique**

1° *L'atteinte primaire d'un organisme par le virus de l'herpès* est le plus souvent discrète, pouvant passer inaperçue ou être même totalement infra-clinique (Anderson et Hamilton, 6). C'est alors la maladie inapparente de Nicolle. D'après les travaux de Mac Nair Scott (187. 188), 90 à 99 p. 100 des primo-infections herpétiques ne donnent pas lieu à des manifestations cliniques évidentes. 1 à 10 p. 100 seulement des sujets infectés pour la première fois par le virus herpétique font une maladie clinique, habituellement bénigne. La forme commune est représentée par la gingivo-stomatite aiguë du nourrisson et de l'enfant, comme l'ont établi Dodd, Johnston et Buddingh dès 1938 (80). Elle est parfois plus sévère, telles la maladie herpétique généralisée du nouveau-né, la maladie de Kaposi, les méningo-encéphalites herpétiques.

2° Après sa pénétration initiale, le virus herpétique persiste dans l'organisme à l'état latent. Cette forme de survie n'est pas connue. On peut se demander s'il ne s'agit pas d'un stade viral non infectant, analogue au prophage des bactéries lysogènes avant leur activation.

Quoi qu'il en soit, à un moment quelconque, le virus peut reprendre sa forme infectante et déterminer des lésions: celles-ci constituent la *maladie herpétique secondaire* ou *herpès récurrent*. Des facteurs multiples, endogènes et exogènes sont incriminés dans la pathogénie des herpès récurrents et bien des inconnues persistent.

B. — **Cycle humoral**

Burnet et Williams, en 1939 (57), ont prouvé, les premiers, que la stomatite de l'enfant est le mode habituel de primo-infection herpétique, en montrant l'apparition d'anticorps neutralisants spécifiques entre le 5e et le 21e jour de la maladie.

L'apparition de ces anticorps constitue, dans tous les cas, la preuve de la pénétration du virus herpétique sur un terrain vierge. Dans tous les cas infra-cliniques, c'est la seule façon de prouver que le sujet a été infecté.

Les anticorps persistent dans l'organisme pendant toute la vie à un taux variable selon les individus, mais celui-ci peut être sujet à quelques fluctuations. Ils ne protègent pas contre l'herpès récurrent. En effet, dans l'herpès, le problème de l'immunité n'est pas lié uniquement à l'apparition d'anticorps humoraux, mais aussi à des phénomènes d'immunité tissulaire, encore mal connus.

L'infection herpétique étant très commune chez l'homme, la recherche systématique des anticorps neutralisants ou fixant le complément d'une population, montre qu'un pourcentage élevé d'adultes ont été infectés dans l'enfance.

Scott (187) donne un chiffre de 63 p. 100, Miss Hayward (135) de 80 p. 100. Nous avons nous-mêmes retrouvé un pourcentage du même ordre: sur 69 adultes, 73,9 p. 100 présentaient des anticorps neutralisants à un taux supé-

rieur ou égal à 1/8e. Ces adultes ont été pris au hasard parmi des malades hospitalisés, indemnes d'infection herpétique patente.

Buddingh (51, 52) trouve 90 p. 100 chez les adultes blancs et 96 p. 100 chez les noirs. Cette différence conduit à faire intervenir le *rôle des facteurs économiques et sociaux* dans l'épidémiologie des infections herpétiques. Le pourcentage des individus infectés augmente très nettement dans les pays sous-développés (100 p. 100 chez les Bantous du Prétoria, Coetzer, 1955) et dans les classes sociales les moins favorisées. Ainsi, Burnet et Lush (54) en Australie, ont trouvé 93 p. 100 de porteurs d'anticorps parmi 55 malades d'un hôpital public et seulement 37 p. 100 chez 27 étudiants en médecine.

En résumé, l'agression d'un organisme sain par le virus herpétique se traduit par une primo-infection dont l'expression clinique est souvent inexistante, mais dont la preuve peut être apportée par l'étude de l'apparition d'anticorps spécifiques.

C'est une infection extrêmement répandue comme en témoigne le pourcentage élevé d'adultes pourvus d'anticorps.

Le virus herpétique persiste ensuite à l'état latent chez l'individu infecté. Sous l'effet de stimuli variés, il peut donner lieu à l'herpès récurrent.

Ce problème de la maladie secondaire ne sera pas envisagé dans cette étude.

CHAPITRE II

MÉCANISME DE LA PRIMO-INFECTION HERPÉTIQUE

A. — **Réservoir de virus**

Il faut insister d'emblée sur la grande ubiquité du virus herpétique, mais le réservoir de virus semble être l'homme seul. Cette notion est admise jusqu'à présent sans discussion. Néanmoins, certains auteurs (DEKKINS) soulèvent l'hypothèse d'un réservoir animal possible (chien).

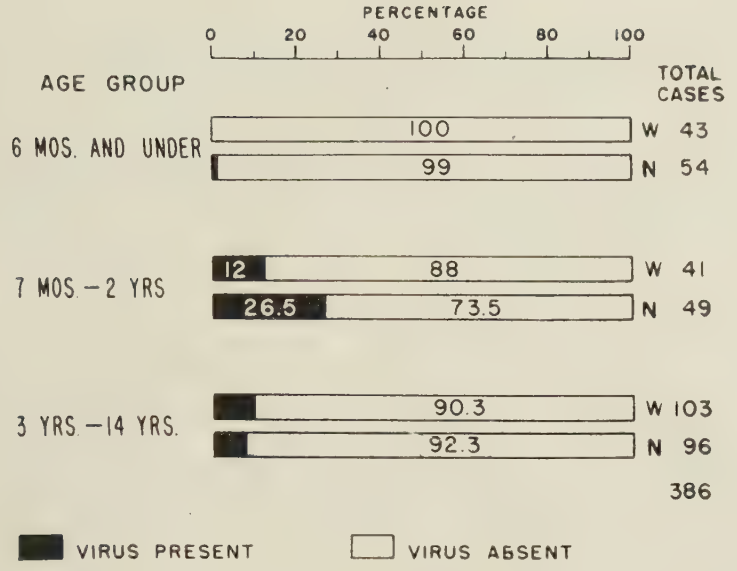
Il existe trois sources humaines de virus:

1° *Les malades atteints d'une infection herpétique patente :* soit l'enfant atteint d'une gingivo-stomatite et qui contamine ses frères et sœurs, soit plus souvent un adulte affecté d'herpès labial récurrent. Mais le contact direct avec un porteur évident de virus herpétique est assez rarement retrouvé.

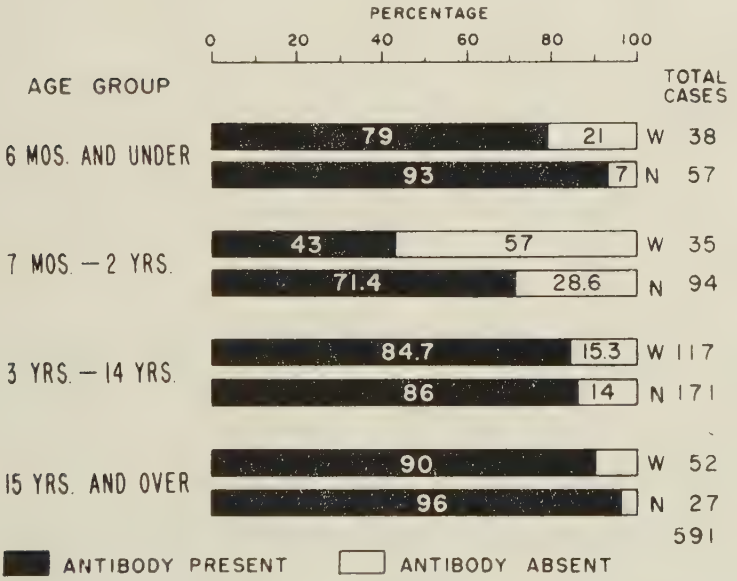
Plus habituelle est la contamination par les deux autres sources de virus.

2° *Les sujets porteurs de virus après guérison d'une primo-infection clinique :* la durée de persistance du virus est très variable. Ainsi, BUDDINGH (51) a-t-il isolé le virus herpétique dans la salive ou les selles de 7 enfants convalescents d'une gingivo-stomatite, 15 à 42 jours après le début de la maladie (en moyenne: 27 jours).

3° *Les porteurs sains,* c'est-à-dire tous les sujets infectés indemnes de manifestations cliniques et qui continuent à héberger le virus dans leur organisme.



Porteurs sains de virus herpétique
par groupes d'âge et par groupes ethniques (BUDDINGH).



Répartition des anticorps neutralisants herpétiques
selon l'âge et la race (BUDDINGH).
W = race blanche, N = race noire.

Buddingh (51) a cherché à isoler le virus dans la salive de 571 sujets sains. En dessous de 6 mois, il l'a trouvé dans 1 p. 100 des cas; de 7 mois à 2 ans, dans 15 à 20 p. 100 des cas; de 3 à 14 ans, dans 9 à 18 p. 100 des cas, au-dessus de 15 ans, dans 2,4 à 5 p. 100 des cas. Ceci montre que le principal réservoir de virus est représenté par les enfants de 7 mois à 14 ans, ce qui correspond d'ailleurs à l'âge habituel de la primo-infection herpétique.

B. — **Age de la primo-infection herpétique**

Etant donnée la fréquence des infections infra-cliniques, c'est sur des données immunologiques que sont basés les principaux travaux ayant pour but de montrer à quel moment de la vie l'individu a le plus de chance d'être contaminé par le virus herpétique.

1° *Le nouveau-né* possède des anticorps antiherpétiques de sa mère. Le passage de ceux-ci à travers le placenta a été prouvé par Buddingh (51): dans 13 cas, les taux d'anticorps neutralisants étaient identiques dans le sang du cordon et au niveau du placenta. La majorité des nouveaunés est donc protégée contre une infection herpétique, puisque la majorité des mères possèdent des anticorps (63 p. 100 pour Scott, 79 p. 100 pour Buddingh).

Sur 43 femmes enceintes que nous avons testées, 72 p. 100 possédaient des anticorps neutralisants au taux de 1/16e.

2° L'évolution du taux des anticorps antiherpétiques selon l'âge chez *le nourrisson et l'enfant* a fait l'objet des travaux de Scott (187), de Buddingh (51) et de Anderson et Hamilton (6). Leurs conclusions sont à peu près identiques.

— *jusqu'à 6 mois,* le nourrisson possède des anticorps maternels, à un taux qui diminue progressivement.

— de *6 mois à 2 ans,* moins de 5 p. 100 des nourrissons et petits enfants possèdent des anticorps, selon Scott, Buddingh trouve un chiffre plus élevé de 43 p. 100, mais

TABLEAUX PERSONNELS

Age	Nombre de cas testés	Présence d'anticorps à un taux supérieur à 1/16e
0 à 2 ans	52 cas	24 cas = 46,5 p. 100
2 à 15 ans	84 cas	50 cas = 59,5 p. 100
Adultes	69 cas	51 cas = 73,9 p. 100

N° 1 : Répartition des anticorps neutralisants, antiherpétiques selon l'âge. Mélange virus-sérum dilué au 1/16e.

Age	Nombre de cas testés	Présence d'anticorps à un taux supérieur à 1/16e
0 à 2 ans	42 cas	21 cas = 50 p. 100
2 à 15 ans	72 cas	44 cas = 61,1 p. 100
Adultes	23 cas	17 cas = 73,9 p. 100

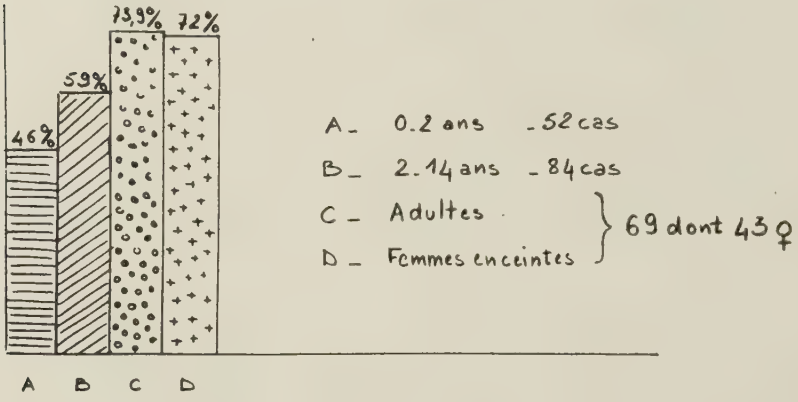
N° 2 : Répartition des anticorps neutralisants antiherpétiques selon l'âge. Mélange virus-sérum dilué au 1/8e.

Age	Nombre de cas testés	Présence d'anticorps neutralisants		
		1/16e	1/32e	1/64e
0 à 2 ans	10 cas	1 cas	1 cas	1 cas
2 à 15 ans	12 cas	1 cas	2 cas	3 cas
Adultes	46 cas	6 cas	8 cas	20 cas

N° 3 : Recherche selon l'âge du taux d'anticorps neutralisants présents.

c'est, néanmoins, dans ce groupe d'enfants qu'il trouve le chiffre le plus bas.

— *de 3 à 14 ans*, le pourcentage des enfants pourvus d'anticorps remonte progressivement vers celui des adultes. Scott note 60 p. 100, Buddingh 80 p. 100.



Répartition des anticorps antiherpétiques selon l'âge.

Résultats personnels.

Buddingh a fait une étude comparative de la répartition des anticorps selon l'âge chez des enfants blancs et noirs. Le pourcentage des enfants porteurs d'anticorps est toujours plus élevé chez les noirs, en raison des mauvaises conditions d'hygiène et de la promiscuité.

Nous avons fait également une étude des anticorps neutralisants selon l'âge. Chez les sujets possédant des anticorps, le taux de ceux-ci est au moins égal à 1/16e. En effet, nous avons testé 2 populations, en utilisant pour l'une le mélange « sérum dilué au 1/8e - virus dilué au 1/8e » (limite inférieure du taux d'anticorps neutralisants = 1/16e) et pour l'autre le mélange « sérum dilué au 1/4 - virus dilué au 1/4 (limite inférieure du taux d'anticorps neutralisants = 1/8e).

Nos résultats, sensiblement identiques dans ces deux populations, figurent dans les tableaux n° 1 et n° 2. Le

pourcentage des sujets porteurs d'anticorps selon l'âge est comparable à celui observé par Scott.

Enfin, dans la fraction de population possédant des anticorps neutralisants, nous avons essayé d'établir, sur un nombre restreint de cas, et dans les différents groupes d'âges, à quel taux s'élevaient ces anticorps.

Nous avons utilisé la technique « virus constant - sérum variable » et pratiqué trois dilutions finales: 1/16e, 1/32e, 1/64e. A partir de 2 ans, on s'aperçoit que les anticorps, quand ils existent, sont présents à un taux assez élevé, le pourcentage maximum étant partout de 1/64e (tableau n° 3).

De ces études immunologiques, on peut avancer les conclusions suivantes:

La période de diminution des anticorps correspond à la fréquence maximum des primo-infections herpétiques, c'est-à-dire *entre 6 et 24 mois.*

Pour Anderson et Hamilton (6), elle se situe surtout entre 11 et 21 mois et plus particulièrement au cours du 14e mois.

Dans notre série d'observations, l'âge moyen des enfants était de 5 à 24 mois. 27 enfants ont été infectés entre 5 mois et 3 ans, 9 seulement entre 3 et 12 ans.

C. — **Modes et circonstances de contamination**

En dehors de la contamination directe par un sujet atteint d'une lésion herpétique cutanée évidente, les *principaux agents de l'infection* sont: la *salive* et les *selles* (Buddingh, Scott).

La *porte d'entrée* du virus est variable:

— rhino- ou bucco-pharyngée dans le cas des gingivo-stomatites et probablement des méningo-encéphalites;
— cutanée, à la faveur d'une lésion préexistante;
— génitale, très rarement;
— oculaire, comme dans la rougeole ou les oreillons

— et, peut-être, digestive, notamment chez le nouveau-né, comme en témoigne l'existence de lésions herpétiques des muqueuses œsophago-gastriques dans certaines observations.

Mais nous reviendrons plus loin sur la pathogénie de l'herpès généralisé du nouveau-né que nous étudierons dans un chapitre spécial.

Etudiant les *circonstances de contamination,* Scott (187) a éliminé le rôle d'une infection aérienne, c'est-à-dire la possibilité pour un sujet d'être infecté par le virus présent dans l'air. Divers arguments appuient son opinion, notamment l'existence d'une différence entre les populations selon les facteurs sociaux et économiques; ce fait n'est jamais retrouvé dans les infections aériennes.

Un contact direct ou indirect est donc nécessaire pour que le virus herpétique pénètre chez un sujet. Ceci explique d'ailleurs le rôle primordial de la salive dans l'extension du virus.

La primo-infection herpétique, apanage de l'enfant, trouve chez lui tous les *facteurs favorisants* permettant d'augmenter les chances d'infection. La fréquence des *contacts physiques* de l'enfant avec son entourage familial, surtout jusqu'à 18 mois, facilite la transmission du virus herpétique. Celui-ci pénètre essentiellement par voie cutanéo-muqueuse, généralement à la faveur d'une *lésion préexistante,* passant souvent inaperçue.

La gingivo-stomatite aiguë, forme habituelle de primo-infection herpétique, est favorisée par les petits traumatismes répétés de la muqueuse buccale, l'enfant ayant l'habitude, entre 6 et 18 mois, de porter tous les objets à sa bouche, en particulier lors des éruptions dentaires. Il peut en être de même chez l'adulte; ainsi, Scott (187) a publié l'observation d'une femme qui, mariée depuis 10 ans à un homme souffrant d'herpès récurrent, a présenté une gingivo-stomatite de primo-infection à la suite d'un massage gingival préconisé par son dentiste.

Au niveau de la peau, on retrouve le rôle du traumatisme à l'origine du panaris herpétique et des quelques obser-

vations de plaies ou de brûlures surinfectées avec le virus herpétique.

D'ailleurs, la majorité des primo-infections cutanées se font sur une peau lésée. C'est le cas de la maladie de Kaposi, à l'origine de laquelle on retrouve un terrain eczémateux dans 90 p. 100 des cas, et beaucoup plus rarement d'autres lésions cutanées : intertrigo, pemphigus... Les observations de maladie de Kaposi sur peau saine sont exceptionnelles.

Il en est de même au niveau de l'œil, où la pénétration du virus peut être secondaire à une petite érosion cornéenne.

Enfin, certains facteurs conditionnent la *gravité* de la primo-infection.

Nous avons vu que dans deux cas de stomatites, chez des enfants en *très mauvais état général*, les anticorps étaient apparus très tardivement.

Les maladies intercurrentes favorisent l'extension de l'infection : ainsi les hépatites herpétiques décrites par Mac Kenzie (185) ont été observées chez des enfants en mauvais état nutritionnel, souvent atteints de Kwashiorkor. Dans les autres cas, l'herpès était associé à la coqueluche, à un mégacolon.

De même, on connaît le rôle des *surinfections bactériennes* dans le pronostic de la maladie de Kaposi.

Brain et coll. (46) étudiant les facteurs de généralisation viscérale, envisagent le rôle éventuel des *thérapeutiques cortisonées*. D'autre part, ils pensent qu'il existe, chez certains enfants, un état d'*hypogammaglobulinémie* transitoire de la première année, provenant d'un développement tardif des gamma-globulines. Ce phénomène pourrait expliquer les taux faibles et l'apparition tardive des anticorps herpétiques, dans certains cas. C'est également l'opinion de Duperrat (87).

En résumé, retenons que les formes cliniques patentes de primo-infection herpétique de l'enfant ou de l'adulte sont secondaires au contact direct ou indirect du sujet avec le virus, dont la pénétration, cutanée ou muqueuse est favorisée par certains facteurs parmi lesquels nous retiendrons les contacts physiques, les lésions locales préexistantes

(traumatisme, eczéma), les maladies intercurrentes et l'état immunologique du sujet infecté.

Maladie endémique, l'infection herpétique peut aussi donner lieu à de *petites épidémies,* dont on a rapporté quelques observations. Elles sont de trois types:

1° *Epidémies familiales*

— Trois observations furent rapportées par Scott (187) en 1941.

— En 1944, Chilton (cité par Scott, 187) décrivit 8 cas de stomatite herpétique chez des enfants d'une famille noire, infectés par leur frère aîné âgé de 13 ans.

— Plus récemment, en 1960, Bastin (22) observa 3 cas de gingivo-stomatite herpétique dans une fratrie.

— Enfin, Juretic (cité par Scott, 187) a étudié 23 familles comportant au moins 2 membres infectés par le virus herpétique. Dans 2 familles, la maladie a atteint 3 membres; dans 2, 4 personnes ont été infectées et dans 1 famille 6 personnes.

2° *Epidémies en milieu hospitalier*

Les observations portent surtout sur des maladies de Kaposi contractées par des enfants eczémateux en contact avec le virus herpétique au cours de leur séjour à l'hôpital. Ce virus peut provenir en particulier d'autres enfants atteints de maladie de Kaposi d'origine herpétique. C'est le cas des observations de Pugh, Dudgeon et Bodian en 1955 (226), Bolgert en 1956 (42), de Mme Zaorska en 1959 (309). A ce propos, nous rappelerons les précautions à observer: tout enfant atteint de maladie de Kaposi doit être isolé, et éloigné en particulier des enfants eczémateux. On a aussi proposé l'injection systématique de gamma-globulines chez tout eczémateux entrant dans un service hospitalier (Brain).

3° *Epidémies dans des institutions et des collectivités d'enfants*

Anderson et Hamilton, en 1949 (6), ont étudié l'épidémiologie de l'herpès dans un orphelinat australien comprenant des enfants âgés de 1 mois à 2 ans.

Ils ont constaté que tous les enfants avaient été infectés avant l'âge de 2 ans : 50 p. 100 ont eu une stomatite et 50 p. 100 ont développé seulement des anticorps spécifiques. Les chances d'infection des enfants étaient plus importantes que dans une famille normale, étant donnée la promiscuité.

Nous avons également observé 3 gingivo-stomatites chez des enfants voisins de lit dans la même institution. Des études sérologiques auraient sans doute montré l'apparition d'anticorps chez d'autres enfants n'ayant pas présenté d'infection herpétique patente.

D. — **Durée d'incubation**

Elle est mal définie, car le réservoir principal de virus étant représenté par les porteurs sains, la date de la contamination est le plus souvent imprécise.

La durée d'incubation ne peut être évaluée de façon certaine que dans les observations de maladie herpétique du nouveau-né en cas d'herpès génital de la mère ou de stomatite, comme dans notre observation personnelle (6 jours) et dans les petites épidémies.

Juretic (150), étudiant 106 cas d'infections herpétiques primaires, a trouvé une durée d'incubation de *2 à 12 jours*, une semaine en moyenne.

E. — **Pathogénie de la maladie herpétique du nouveau-né**

Sa rareté, peut-être seulement apparente, son aspect clinique et évolutif spectaculaire, et les caractères particuliers de toute infection néo-natale, lui confèrent une individualité propre.

a) *Source de l'infection*

Elle est parfois évidente quand la mère a un herpès buccal (observations II et XXV) ou le plus souvent génital (observations III, XXVII, XXX) au moment de l'accouchement. Parfois l'enfant est contaminé par un membre de l'entourage familial ou médical : il s'agissait d'une sage-femme dans l'observation de Felder (XXI).

Mais, le plus souvent, l'origine de l'infection reste inconnue, étant donné le nombre de porteurs sains.

b) *Porte d'entrée*

Elle est souvent difficile à préciser, les lésions cutanéo-muqueuses pouvant être aussi bien des manifestations secondaires de la virémie.

De toutes façons, les voies de pénétration du virus sont nombreuses et variables: cutanée et surtout rhino-pharyngée et conjonctivale. Dans l'observation IV, la porte d'entrée se situait au niveau de la scarification pour vaccination antivariolique. La voie digestive est également invoquée par Felder (101), Zuelzer (311), Lelong et Alison (168), Le Tan Vinh (172), qui ont observé des lésions herpétiques typiques au niveau de la muqueuse œsophagienne.

c) *Modes de transmission de l'infection*

— La contamination du nouveau-né se produit au *moment de l'accouchement*, par voie aérienne ou digestive, quand la mère présente un herpès génital.

— Dans les autres cas, le nouveau-né est infecté *dans les premiers jours de sa vie*, par contact direct ou indirect avec un sujet porteur de virus (salive, gouttelettes de Pflügge).

— Certains auteurs soulèvent l'hypothèse d'une infection in utero par *voie transplacentaire*.

On connaît d'autres maladies virales transmises par cette voie et responsables de malformations congénitales, d'avortements, de maladies néo-natales. Winser (cité par Biegeleisen, 34) a isolé un virus poliomyélitique dans le sang d'un nouveau-né dont la mère était atteinte de poliomyélite, tandis que Schaeffer (cité par Biegeleisen, 34) réussissait un tel isolement dans les mêmes conditions chez un fœtus avorté.

Il existe 5 observations de fœtus contaminés par le virus vaccinal après vaccination de leur mère: en 1962, Entwistle et coll. (90) ont isolé ce virus chez un fœtus de 24 semaines, qui présentait d'importantes lésions cutanées

et des zones de nécrose avec inclusions typiques au niveau des viscères. La mère avait été vaccinée à la 19e semaine de sa grossesse.

Le virus Coxsackie peut également infecter le fœtus in utero, comme l'a montré SURJUS chez des souris gravides, en 1961 (269).

En ce qui concerne le virus herpétique, l'infection in utero ne semble avoir été trouvée que dans l'observation de MITCHELL et coll. (198) où le nouveau-né présentait des vésicules d'herpès 1 heure après la naissance. Sa mère n'était pas porteuse d'un herpès patent, mais 2 semaines après l'accouchement elle possédait un taux élevé d'anticorps neutralisants, permettant ainsi de suspecter une primo-infection herpétique récente. La transmission placentaire d'une partie de ces anticorps a sans doute protégé partiellement l'enfant et a évité la généralisation de l'infection. Malheureusement la suspicion de cette infection in utero n'a pu être étayée par aucune preuve virologique. Dans ce domaine, on ne possède que des données expérimentales.

En 1959, BIEGELEISEN et SCOTT (34) ont inoculé, 14 jours avant l'accouchement, des lapines gravides, par voie cornéenne. La virémie a été démontrée sur des échantillons sanguins prélevés toutes les 24 heures pendant une semaine. 54 à 96 heures après l'inoculation, ils pouvaient mettre en évidence chez les fœtus prélevés chirurgicalement, des foyers d'infection herpétique avec inclusions caractéristiques. Au surplus, ils isolaient le virus au niveau des tissus fœtaux. Son identification a été réalisée par l'emploi des anticorps fluorescents (35).

BIEGELEISEN et SCOTT ont ainsi mis en évidence chez l'animal gravide inoculé avec le virus herpétique, un stade de virémie et l'infection secondaire des fœtus par voie transplacentaire.

Mais sur le plan clinique, chez l'homme, on ne possède aucun document positif. Dans l'observation VII, ZUELZER parle d'une maladie fébrile de la mère avant son accouchement, mais sans en préciser la nature. Plus intéressante

est l'observation de Lamy (XIX) la seule où aient été décrites des lésions utérines, mais elles n'étaient pas caractéristiques de l'herpès. De plus, l'isolement du virus n'a jamais été réalisé dans le sang de la mère et du nouveau-né.

Ce problème reste donc en suspens et devra bénéficier de travaux ultérieurs. Il serait peut-être intéressant de rechercher systématiquement des lésions herpétiques dans les produits d'avortements spontanés, surtout en cas d'herpès de la mère.

d) *Modes de généralisation de l'infection*

La plupart des auteurs admettent que l'infection herpétique se généralise par voie sanguine.

Expérimentalement, l'extension par voie hématogène a été prouvée par Slavin et Berry chez la souris (255). Miss Anderson (5) l'explique en partie par une augmentation de l'affinité du virus pour les tissus mésodermiques et endodermiques: ainsi après 30 à 40 passages du virus en séries, elle a obtenu l'envahissement de l'endothélium vasculaire et des viscères chez des embryons de poulet.

Chez l'homme, la virémie a été rarement prouvée, mais des lésions de nécrose endothéliale avec inclusions éosinophiles typiques ont été décrites par Zuelzer et Stulberg (311), puis par Felder (101).

e) *Réceptivité du nouveau-né à l'infection*

De nombreux facteurs interviennent pour expliquer la sensibilité du nouveau-né et la gravité du tableau clinique.

Ce sont en premier lieu:

Les facteurs immunologiques:

Comme nous l'avons vu, la majorité des nouveau-nés est protégée contre l'infection herpétique par les anticorps maternels transmis par voie placentaire, puisque 60 à 80 p. 100 des mères sont immunisées. Ils persistent à un taux constant pendant 6 à 9 semaines. Leur rôle protecteur a été prouvé expérimentalement chez le souriceau nouveau-né: infecté par voie nasale, il est protégé par l'adminis-

tration de sérum immun. Par ailleurs, son immunité naturelle semble diminuer quand il est sevré (242). En clinique, nous avons eu l'occasion d'observer chez un nourrisson de 15 jours, une gingivo-stomatite herpétique bénigne : la présence d'anticorps neutralisants au taux de 1/64e a évité la généralisation de l'infection. Sa mère possédait des anticorps au taux de 1/128e.

En principe, la maladie herpétique du nouveau-né ne s'observe qu'en l'absence d'une immunité passive d'origine maternelle. Malheureusement, les preuves sérologiques ne sont pas toujours apportées, en raison de l'évolution rapidement mortelle et des difficultés du diagnostic.

Il existe néanmoins des observations d'herpès généralisé chez des nouveau-nés de mères immunisées (observation X). A l'inverse, Wilson (302) a publié 1 cas d'herpès localisé à la peau, et ayant évolué vers la guérison, chez 1 nouveau-né dépourvu d'anticorps.

Ceci prouve que la pathogénie de la primo-infection herpétique du nouveau-né n'est pas liée rigoureusement à un problème immunologique.

D'autres facteurs interviennent.

Facteurs liés au terrain :

On invoque la faiblesse des moyens de défense du nouveau-né, et ceci d'autant plus qu'il s'agit souvent de prématurés ou d'enfants de faible poids de naissance.

L'*immaturité tissulaire* semble diminuer la sensibilité à l'infection. Ainsi Miss Anderson (5) a obtenu des lésions généralisées chez les très jeunes embryons de poulet, mais au delà de 18 à 19 jours, l'extension des lésions n'a plus été observée. Kilbourne et Horsfall (154) ont montré également la sensibilité beaucoup plus grande des souriceaux nouveau-nés à l'infection généralisée, par rapport aux souris adultes.

Wilson parle de *facteurs tissulaires généraux ou locaux*, expliquant la sensibilité plus grande de certains nouveau-nés à l'infection. C'est là qu'intervient sans doute le problème de l'immunité tissulaire dont le développement n'est pas forcément parallèle à l'immunité humorale.

Enfin, CERTAINS FACTEURS EXTÉRIEURS évoqués par COLEBATCH (64) peuvent également jouer un rôle favorisant: maladies en fin de grossesse, choc obstétrical, association avec une infection bactérienne: staphylococcémie (ERICSON, 94), septicémie à pyocyanique (PUGH, 227), candidose (MÖBIUS, 199).

CONCLUSION

De nombreux auteurs se sont attachés à l'étude étiopathologique de l'infection herpétique. Les manifestations cliniques ou simplement sérologiques qui accompagnent l'atteinte primaire de l'organisme par le virus, sont actuellement bien connues. Seule la primo-infection herpétique du nouveau-né pose encore des problèmes relatifs à une éventuelle transmission placentaire et à la réceptivité du nouveau-né que n'expliquent pas seulement des facteurs immunologiques.

Le problème de l'immunité dans l'herpès est d'ailleurs loin d'être complètement élucidé. A côté de l'immunité humorale dont témoigne l'apparition d'anticorps après une infection herpétique primaire, existe une immunité tissulaire, encore mal connue et dont dépend probablement l'explication des herpès récurrents.

CINQUIÈME PARTIE

THÉRAPEUTIQUE

CHAPITRE I

Le traitement de l'herpès est un vaste chapitre si l'on considère le nombre de médicaments utilisés jusqu'à ce jour; mais leur inefficacité en réduit considérablement l'importance. Nous envisageons tout d'abord le traitement des lésions locales puis la thérapeutique anti-infectieuse générale qu'on peut opposer à l'herpès, en insistant sur l'intérêt présenté par les médications virustatiques.

TRAITEMENT LOCAL

Inutile dans les lésions cutanées limitées qui guérissent toutes seules, le traitement local peut néanmoins favoriser la cicatrisation et empêcher la surinfection bactérienne, notamment en cas de primo-infection herpétique, où les lésions sont souvent plus étendues.

A. — **Au niveau de la peau**

On a préconisé l'emploi de poudres inertes de talc ou de sous-nitrate de bismuth stérilisées, éventuellement précédé de badigeonnages avec une solution de 1 g d'acide picrique pour 10 g d'éther, ou une solution d'éosine à 2 p. 100 dans de l'alcool à 60°. Le chloréthyle a été utilisé en pulvérisations sur les vésicules; les lésions peuvent être désinfectées à l'aide de solutions d'antiseptiques: eau de Dalibour, alcool iodé, ammonium quaternaire, bleu de méthylène ou recouvertes de pommades à base de sels de cuivre ou de zinc. Certains cautérisent les vésicules par l'application de solution de nitrate d'argent à 1 p. 100,

Dans la *maladie de Kaposi* où la surinfection bactérienne est presque toujours constante, l'emploi d'antibiotiques locaux est nécessaire. Dans ce cas, nous pratiquons habituellement des bains de terramycine suivis de l'application de pansements stériles imbibés de ce même antibiotique. Ceci est renouvelé 2 ou 3 fois par jour. On obtient ainsi en 4 ou 5 jours la chute des croûtes et la cicatrisation des lésions cutanées. Il reste alors à traiter l'eczéma pré-existant.

Les pommades à base de corticoïdes ne doivent pas être utilisées: elles sont inefficaces et même dangereuses.

B. — **Au niveau des muqueuses**

Le traitement local à base de poudres et de solutions antiseptiques reste valable.

Dans nos *gingivo-stomatites herpétiques*, les lésions buccales sont traitées par applications biquotidiennes de solution de bleu de méthylène.

C. — **Au niveau de l'œil**

Les traitements se caractérisent aussi par leur diversité, depuis le venin d'abeille jusqu'aux rayons X.

Avant l'ère des substances virustatiques, les thérapeutiques médicamenteuses (instillations d'antibiotiques ou d'antiseptiques) ne devraient pas être employées seules, mais associées aux applications iodées et cautérisations. Ce procédé a pour but d'enlever l'épithélium infecté; les substances employées sont nombreuses: poisons cytoplasmiques (iode, nitrate d'argent, acide carbolique, phénol, alcool), enzymes protéolytiques (chymotrypsine); on peut également effectuer un curetage mécanique. Cette abrasion des tissus infectés sera suivie d'attouchement à l'alcool iodé, que certains remplacent par des lavages au permanganate ou d'autres médicaments à action caustique locale (éther, formol). L'instillation d'atropine est habituellement associée à ce traitement.

On sait le danger des thérapeutiques cortisonées qui seront donc proscrites.

Le traitement local de l'herpès est indispensable dans certaines formes de primo-infection où les complications peuvent être graves (maladie de Kaposi, herpès oculaire). Mais l'herpès primaire s'accompagne généralement d'un syndrome infectieux général contre lequel une thérapeutique par voie générale doit être mise en œuvre.

CHAPITRE II

TRAITEMENT GÉNÉRAL

Jusqu'en 1960, un nombre considérable de médications anti-infectieuses ont été proposées dans les infections herpétiques ; aucune n'était spécifique et leur efficacité était pratiquement nulle. Nous les passerons rapidement en revue avant d'aborder le chapitre de la chimiothérapie antivirale.

A. — Thérapeutiques non spécifiques

a) *Médications anti-infectieuses*

Nous citerons seulement les injections intra-veineuses d'uroformine ou de la salicylate de sodium. L'autohémothérapie et les médicaments de choc ont été réservés à l'herpès récidivant. Un espoir a été soulevé par l'avènement des *sulfamides*, en particulier la sulfapyridine, et surtout par les *antibiotiques*. Tous ont été utilisés : pénicilline, chloramphénicol, auréomycine, terramycine...

S'ils représentent une thérapeutique adjuvante pour la prévention ou le traitement des surinfections, ils sont totalement inefficaces contre les virus. En effet, ils s'opposent aux phénomènes enzymatiques des bactéries entraînant l'inhibition ou la destruction du germe. Or les virus ne possèdent pas de système enzymatique ; ils sont donc insensibles à l'action des antibiotiques.

b) *Médications anti-inflammatoires*

La *corticothérapie*, parfois utile dans certaines viroses, est toujours dangereuse au cours des infections herpétiques. Les complications oculaires dues à l'emploi de cortisone au

cours de la kératite herpétique ont été mises en évidence expérimentalement chez le lapin par KIMURA (156); elles sont également bien connues chez l'homme.

La cortisone pourrait également favoriser l'extension et la généralisation des lésions herpétiques.

On peut faire le rapprochement avec les complications observées parfois au cours de la varicelle chez des malades traités par les corticoïdes étant donnée la parenté entre le virus de l'herpès et le virus de la varicelle.

c) *Médications ayant pour but d'exalter la défense immunologique*

— TZANCK avait rapporté des résultats favorables obtenus par injection de *sérum de convalescents* zonateux ou varicelleux.

— *La vitamine C* est utilisée dans le même but. Elle peut diminuer la gravité de l'infection expérimentale du lapin (CAJAL).

— Enfin *les gamma-globulines* doivent être utilisées à titre prophylactique plutôt que curatif. En effet, elles ne peuvent avoir aucune action après le début de la maladie, car le virus a pénétré dans les cellules et échappe à toute thérapeutique. Ainsi, leur usage dans quelques observations de maladie herpétique du nouveau-né a été sans résultat.

Il serait d'ailleurs utile de doser, dans les gamma-globulines standard administrées, le taux des anticorps antiherpétiques afin de n'utiliser que des préparations renfermant un titre élevé d'anticorps spécifiques.

L'indication majeure des gamma-globulines est la prévention de la maladie herpétique généralisée chez des nouveau-nés de mère atteinte d'herpès au moment de l'accouchement. Elles doivent être administrées dès la naissance, pendant la période d'incubation qui dure en moyenne 5 à 6 jours. Les doses doivent être fortes: FELDER (101) préconise 10 mm^3 par kilo de poids et par jour pendant 3 jours, DEBRÉ (74) et Mme RIVRON-MORDRET (236) 40 mm^3 par kilo de poids en 1 injection.

Les gamma-globulines peuvent servir également à immuniser passivement les eczémateux susceptibles d'être contaminés par le virus herpétique notamment dans un service hospitalier (Brain, 46), ainsi que les enfants en très mauvais état général atteint de primo-infection herpétique (Mac Kenzie, 185). On pourra pratiquer 2 ou 3 injections à 6 semaines d'intervalle.

B. — **Chimiothérapie anti-virale**

Devant le peu d'efficacité et la non-spécificité des thérapeutiques utilisées jusqu'à ces dernières années, on a essayé de mettre au point des substances chimiques d'action strictement anti-virale.

L'utilisation d'*anticorps spécifiques* ou d'*interféron* a déjà donné quelques succès in vitro et même in vivo dans certaines viroses. Aucune observation ne concerne l'herpès. D'autre part, de bons résultats ont été obtenus avec des anti-métabolites. Cette chimiothérapie des affections virales a fait l'objet de symposiums tenus en juillet 1960 à Florence, en octobre 1960 à Stockholm et en septembre 1961 à Naples.

Les corps chimiques synthétiques ont pour but d'altérer les molécules de protéines-virus, d'empêcher leur pénétration ou leur fixation dans la cellule de l'hôte ou encore de modifier le métabolisme de celles-ci en dénaturant l'acide nucléique viral ou en bloquant les phénomènes enzymatiques aboutissant à la formation des protéines-virus.

A l'heure actuelle, un grand nombre d'antimétabolites se sont révélés actifs contre les virus chez l'animal ou en cultures de tissus. Mais rares sont ceux dont l'utilisation a pu être étendue en thérapeutique humaine. En ce qui concerne l'herpès, les observations publiées s'appliquent plus souvent à des herpès récidivants qu'à des herpès de primo-infection.

Quatre substances chimiques sont actuellement utilisées. Les résultats obtenus sont sujets à caution, étant donné le peu de recul dont nous disposons pour juger de leur efficacité.

a) *Le para-diéthyl-benzamido-dithioburet I ou G 812*, utilisé dans le traitement de la poliomyélite, n'a pas d'application dans les infections herpétiques.

b) *L'acide P (éthoxy-p-diphenylacylamido) benzoïque ou Xénalamine* a été préparé et étudié en Italie par Magrassi, puis par Liu aux Etats-Unis.

Administré à la dose de 1,50 g à 2 g par jour pendant 6 à 8 jours, cette drogue abrégerait l'évolution de l'herpès et pourrait exercer un rôle prophylactique.

c) *Le 5-iodo-2'-désoxyuridine ou I.D.U.*

Mécanisme d'action

L'IDU, dont la structure chimique est voisine de la thymidine, entre en compétition avec elle au niveau des enzymes de phosphorylation et de polymérisation de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Il empêche ainsi la synthèse des virus constitués d'ADN. Mais on ignore si cette action se situe au niveau de l'ADN viral ou sur celui de la cellule-hôte; on pourrait craindre, dans ce cas, qu'en se fixant sur l'ADN de la cellule, l'IDU n'induise un effet de mutation ou de cancérisation.

Des substances voisines de l'IDU, plus stables en solution, ont été préparées, notamment le 5-bromo-2'-désoxyuridine (BDU), le 5-fluoro-2'-désoxyuridine, la 5-iodo-2'-désoxycytidine et l'acétate de 5-iodo-2'-désoxycytidine; elles se transforment en IDU au niveau des cellules et agissent donc de la même façon.

Etude expérimentale

— *En cultures de tissus*, les effets de l'IDU ont été bien étudiés par Hermann (138) et Kaufman (153).

En cultures de rein de lapin ou d'amnios humain infectées par le virus herpétique 24 heures plus tôt, l'introduction de 10 gamma à 1 mg par ml d'IDU élimine complètement le virus et empêche sa multiplication même si le produit est ajouté après la pénétration du virus dans les cellules et le début de l'effet cytopathique. Notons que cette action est la même pour le virus vaccinal. Cette propriété d'arrêter

la progression des lésions cellulaires in vitro différencie l'IDU de la plupart des agents anti-viraux qui préviennent seulement l'effet cytopathique.

— *Chez le lapin,* l'IDU employé en solution à 0,1 p. 100 en instillations oculaires, permet de prévenir la kératite herpétique, quand on l'administre avant l'infection. Les résultats sont également excellents quand on l'utilise après le début de l'infection, même après 4 ou 5 jours. Il semble que la réponse thérapeutique dépende néanmoins de la sensibilité différentielle des couches virales aux antimétabolites.

Résultats chez l'homme

Les premiers résultats ont été enregistrés *dans les kératites herpétiques,* où l'IDU a été essayé à la suite de l'expérimentation faite chez le lapin (Kaufman).

L'IDU est appliqué en solution à 0,1 p. 100, à raison d'une goutte toutes les heures. Tous les herpès oculaires superficiels guérissent ainsi en moins d'une semaine et échappent à l'abrasion. Les résultats sont plus inconstants en cas de lésions tissulaires plus étendues avec atteinte du stroma. Enfin, l'IDU paraît sans action sur la kératite disciforme avec plis de la membrane de Descemet, sur l'iritis herpétique et l'œdème cornéen diffus. Dans ces cas, néanmoins, il protège l'épithélium cornéen et empêche l'extension de l'infection dans le stroma.

Les formes graves seraient améliorées par l'association à l'IDU de corticostéroïdes ; leur effet nocif quand ils sont employés seuls disparaîtrait en présence de l'IDU. Mais ce fait demande à être vérifié sur des cas plus nombreux.

Hall-Smith et coll., en 1962 (130) ont utilisé l'IDU dans le traitement de l'*herpès cutané,* en solutions à 0,1 et 0,5 p. 100, appliquées toutes les heures ou seulement 4 fois par jour. 13 malades furent ainsi traités et la guérison fut obtenue en 24 à 72 heures. Ces auteurs soulignent l'intérêt d'essayer un tel traitement dans les formes cutanées plus graves, telles que la maladie de Kaposi.

d) *Le chlorhydrate de N^1-N^1-anhydrobis (β hydroxy-éthyl) biguanide ou ABOB ou flumidine ou virustat.*

Au vaste groupe des biguanides appartiennent des substances antiparasitaires, antirhumatismales, hypoglycémiantes.

Récemment, le groupe scientifique de la firme Kabi à Stockholm a isolé une autre série de biguanides dépourvues de ces propriétés, mais exerçant en revanche une action anti-virale. Parmi elles, Melander et coll. (197) ont mis au point et étudié plus particulièrement le chlorhydrate de N^1-N^1-anhydrobis (β-hydroxyéthyl) biguanide, ou ABOB ou 1 022 JD prescrit à l'étranger sous les noms de Flumidine (Suède) ou de Virugon (Angleterre). En France, il est appelé Virustat (Laboratoires Delagrange).

Etude pharmacologique

Cette biguanide est une substance cristallisée, stable à la chaleur, très soluble dans l'eau à pH 8.

Atoxique, bien toléré, le virustat a une action strictement anti-virale et ne possède aucune activité antibactérienne in vitro. Il agit par effet *virustatique* et non virulicide, comme l'ont montré Liu et Engle, Cutting et Furst (cités par Wheatley, 290). Son mécanisme d'action est incertain: altération de la molécule de protéine-virus, gêne à la pénétration du virus dans la cellule ou à sa multiplication.

Comme on l'a montré expérimentalement chez le rat, le virustat ne modifie ni la tension artérielle, ni la thermorégulation, ni les tests hépatiques, ni la glycémie. Il n'a aucune action sur le système nerveux central et aucun pouvoir antihistaminique. Il est rapidement éliminé par les urines, ce qui nécessite une posologie fractionnée. Enfin, sa toxicité, tant aiguë que chronique, est extrêmement faible.

Etude expérimentale de l'action anti-virale

Le virustat a été tout d'abord employé expérimentalement chez la souris, l'œuf embryonné et même chez des

hommes volontaires avec les virus de la grippe et du common cold.

Des effets encourageants ont été observés sur la kératite herpétique expérimentale du lapin par Renard et Dhermy (231-232). Le virustat a été utilisé sous forme de collyre et par voie sous-conjonctivale et, surtout, en injections sous-cutanées de 50 à 100 mg de produit actif, une fois par jour. Le traitement a été commencé entre le premier et le quatrième jour.

Sur le plan local, cornéen, le virustat n'empêche pas l'apparition de la kératite, mais il diminue l'importance des lésions et des signes réactionnels ainsi que les séquelles. La voie générale est beaucoup plus efficace que l'application locale. Le virustat diminue la fréquence des irido-cyclites et protège le lapin contre l'encéphalite; néanmoins, son action est plus faible sur les souches « fortes », encéphalitogènes, et l'évolution locale reste grave. Enfin il n'a aucune action sur la sécrétion purulente conjonctivale, attribuée à une surinfection microbienne ou mycosique, d'où la nécessité d'associer au virustat un traitement antibiotique.

A notre connaissance, aucune expérimentation, concernant l'action du virustat en cultures de tissu, n'a été réalisée. Nous avons utilisé dans ce but une culture de cellules de thyroïde humaine de première explantation.

Nous rappelerons très brièvement la technique utilisée: à une suspension de virus herpétique, nous avons ajouté en quantités égales différentes dilutions de virustat (pur à 1/320e) à raison de 2 tubes de culture par dilution. Par ailleurs, des tubes de culture de thyroïde ont reçu seulement du virustat (témoins-cellules), tandis que d'autres étaient inoculés uniquement avec la suspension virale (témoins-virus). Les tubes ont été placés en roller à 37° et la lecture au microscope sans préparation a été effectuée quotidiennement. 24 heures après l'inoculation, les tubes témoins-virus présentaient une lyse complète de type herpétique avec atteinte de toutes les cellules. A cette période les tubes infectés contenant du virustat présentaient un aspect dif-

férent selon les dilutions du médicament: dans les tubes contenant cette substance non diluée, on n'observait aucun effet cytopathique; avec le virustat dilué au 1/20e, il existait des lésions discrètes, caractérisées par 5 ou 6 foyers de cellules réfringentes; à partir de la dilution au 1/40e, le virustat n'exerçait plus aucune action protectrice. Cette protection observée dans les tubes contenant du virustat pur s'est maintenue pendant trois jours et la destruction de la culture est survenu au 4e jour.

Au cours de cette expérience, nous avons pu observer que le virustat, même utilisé pur, était dépourvu de tout effet cytotoxique sur les cellules thyroïdiennes.

Il est certain que des études plus précises en culture de tissu devraient apporter des renseignements extrêmement intéressants sur l'action du virustat sur le virus herpétique.

Indications et résultats dans les infections herpétiques humaines

Les premières études cliniques faites sur l'utilisation du virustat dans les viroses humaines concernent la grippe, les affections des voies respiratoires supérieures, la rougeole, la varicelle, les oreillons, le zona et l'herpès. Les observations se multiplient tant en France qu'à l'étranger. Il semble avoir une action préventive et souvent curative; dans tous les cas, il atténue la gravité de l'affection et en abrège l'évolution. Préconisé par Wheatley en 1961 dans le traitement de l'herpès, le virustat a été appliqué essentiellement aux lésions herpétiques cutanéo-muqueuses et oculaires.

L'herpès cutané et muqueux a été ainsi traité avec succès en France par Duluc et Labouche (83), Longchampt (180), Dumon (84), Guilaine (128), Vernier et Menanteau (282), Duperrat (86). Leurs résultats sont comparables. A condition d'être utilisé précocement, le virustat entraîne une cicatrisation rapide des lésions en moins d'une semaine, atténue les syndromes fonctionnels (douleurs) et les signes généraux quand ils existent.

Il n'empêche pas les récidives, mais semble les espacer. Sa toxicité est nulle. Chez un nourrisson atteint d'herpès extensif de la face, nous avons observé un assèchement des lésions 48 heures après l'administration de virustat.

L'action du virustat sur les *kératites herpétiques* a été expérimentée chez l'homme en France, par PAUFIQUE et coll. (223) et par RENARD et DHERMY (232). Sur 15 malades atteints d'ulcère dendritique primaire et traités au stade initial, PAUFIQUE a obtenu 8 guérisons rapides, 6 guérisons dans les délais normaux et un échec absolu. Dans 4 ulcères dendritiques sur 5 traînant depuis plus d'un mois, le virustat a entraîné la guérison en 15 jours.

Le virustat semble également actif dans les kératites disciformes dont il atténue la gravité.

RENARD et DHERMY ont traité 25 kératites herpétiques entre le 4e et le 15e jour de l'évolution: ils ont obtenu 17 succès et 5 échecs; 3 cas n'ont pu être suivis. Leurs conclusions rejoignent celles de PAUFIQUE.

Les kératites herpétiques bénéficient largement de l'emploi du virustat, à condition d'être traitées précocement, le traitement classique (antibiotique, atropine, abrasion épithéliale) lui étant toujours associé. L'évolution en est raccourcie et les séquelles diminuées. Mais là non plus il n'empêche pas les récidives et est donc sans action sur l'immunité. Selon PAUFIQUE, il semble pouvoir permettre sans danger l'emploi de cortisone.

CONCLUSION

Il est inutile d'insister sur l'intérêt présenté par l'utilisation des nouvelles substances virustatiques dans le traitement d'une affection contre laquelle nous ne disposions jusqu'à présent d'aucune arme vraiment efficace.

A condition d'être administrées précocement, avant la constitution d'un complexe virus-cellule hôte irréversible, les substances anti-virales ont une action certaine sur les infections herpétiques dont elles raccourcissent l'évolution et évitent les complications.

CONCLUSION

L'infection herpétique comporte une phase initiale qui se situe habituellement dans l'enfance, laissant derrière elle une trace immunologique. Par la suite, le virus herpétique ne produira plus que des lésions localisées et bénignes, c'est l'herpès récurrent.

Ce travail constitue une mise au point concernant les caractères biologiques du virus et les modes de l'infection herpétique primaire. La taille, la morphologie et les propriétés culturales du virus herpétique sont actuellement connues grâce aux méthodes virologiques modernes. Des études ultérieures devront préciser sa nature chimique et sa structure antigénique. Les multiples aspects cliniques de la primo-infection sont passés en revue ; chez le nouveau-né, l'infection prend une allure généralisée avec ou sans atteinte neurologique ; chez le nourrisson et l'enfant, les formes les plus habituelles sont la gingivo-stomatite aphtoïde, la dermatite vacciniforme de Kaposi et les manifestations oculaires. L'atteinte du névraxe provoque une méningite lymphocytaire ou une méningo-encéphalite.

Le diagnostic biologique nécessite la mise en œuvre de trois sortes de recherches :

— L'étude des lésions anatomo-pathologiques cutanéo-muqueuses ou viscérales, qui montre des altérations cellulaires particulières.

— L'isolement et l'identification du virus herpétique, habituellement faits en cultures de tissu, éventuellement par inoculation à l'animal ou à l'œuf embryonné.

— Enfin le dosage des anticorps sériques (neutralisants ou fixant le complément) apporte la preuve du caractère primaire de l'infection.

La pathogénie du cycle infectant ne présente pas de caractères très particuliers chez le nourrisson et l'enfant mais l'infection du nouveau-né soulève des problèmes difficiles quant au mode de pénétration du virus et à la réceptivité du nouveau-né.

Enfin des résultats encourageants ont été obtenus à la suite de l'utilisation des premières médications virustatiques, notamment l'I.D.U. On peut donc espérer dans l'avenir une modification du pronostic des formes graves, notamment de la maladie herpétique généralisée du nouveau-né.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adair (C.V.), Gauld (M.D.) et Smadel (J.E.). — Aseptic Meningitis, a disease of diverse etiology. Clinical and etiologic studies on 854 cases. *Ann. Inter. Méd.*, 1953, **39**, 675-704.
2. Aderca (I.), Ianconescu (M.) et Birca (A.). — Virusal herpetic in culturi di celule. Izolarea virusului herpetic in culturi de celule embrionare umane.
   Stud. Cercet. Inframicrobiol., 1959, **10**, 487-495.
3. Afzelius-Alm (L.). — Aseptic encephalomeningitides in Gothenburg (1939-1950).
   Acta Med. Scand., 1951, **140**, suppl^{t} n° 263, 1-96.
4. Allison (A.C.). — Interference with, and interferon production by polyoma virus.
   Virology, 1961, **15**, 47-51.
5. Anderson (K.). — Pathogenesis of herpes simplex virus infection in chick embryos.
   Amer. J. Path., 1940, **16**, 137-156.
6. Anderson (S.G.) et Hamilton (J.). — Epidemiology of primary herpes simplex infection.
   Med. J. Aust., 1949, **1**, 308-311.
7. Anderson (W.A.) et Kilbourne (E.D.). — A herpes simplex skin-test diagnostic antigen of low protein content from cell culture fluid. *J. Invest. Derm.*, 1961, **37**, 25-28.
8. Andrewes (C.H.). — Nomenclature of viruses.
   Nature, 1954, **173**, 620-621.
9. Andrewes (C.H.), Burnet (F.M.), Enders (J.F.), Gard (S.), Hirst (G.K.), Kaplan ,M.M.) et Zhadanov (V.M.). — Taxonomy of viruses infecting vertebrates: present knowledge and ignorance.
   Virology, 1961, **15**, 52-55.
10. Andrewes (C.H.) et Carmichael (E.A.). — A note on the presence of antibodies to herpes virus in post-encephalitic and other human sera. *Lancet*, 1930, **1**, 857-858.
11. Arje (S.), Austin (C.) et Sanchez (A.). — Herpetic hepatitis of newborn.
    Obstetr. and Gynec., 1955, **6**, 169-173.
12. Armstrong (C.). — Herpes simplex virus recovered from the spinal fluid of a suspected case of lymphocytic chorio-meningitis.
    Publ. Health Rep., 1943, **58**, 16-21.
13. Artzet (F.). — Antigène herpétique fixant le complément.
    Ann. Inst. Pasteur, 1960, **99**, 777-783.
14. Aubertin (M.E.). — Le virustat (1022 JD ou encore ABOB).
    J. Méd. Bordeaux, 1962, **139**, 214-216.
15. Aubertin (M.E.). — Les viroses.
    J. Méd. Bordeaux, 1962, **139**, 1169-1180.

16. Barker (L.P.) et Hallinger (E.S.). — Systemic herpes simplex (Kaposi's varicelliform eruption).
J. Amer. Med. Ass., 1947, **137**, 149-153.

17. Barrow (G.). — The herpes simplex virus in infantile eczema.
Brit. Med. J., 1954, **1**, 482-486.

18. Barski (G.), Lamy (M.) et Lepine (P.). — Cultures de cellules trypsinisées du rein de lapin et leur application à l'étude du virus du groupe herpétique.
Ann. Inst. Pasteur, 1955, **89**, 415-527.

19. Barski (G.), Maurin (J.) et Lepine (P.). — Lésions nucléaires dans la culture du tissu nerveux et d'autres tissus embryonnaires de poulet infectés par le virus de l'herpès.
Ann. Inst. Pasteur, 1949 **76**, 221-229.

20. Barski (G.) et Robineaux (R.). — Evolution of herpes simplex cellular lesions observed in vitro by phase contrast microcinematography.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1959, **101**, 632-636.

21. Barton (R.L.) et Brunsting (L.A.). — Kaposi's varicelliform eruption. Review of the litterature and report of 2 cases of its occurence in adults.
Arch. derm.-syph. (Paris), 1944, **50**, 99-104.

22. Bastin (R.), Verliac (F.), Tournier (P.) et Lauffer (J.). — Gingivo-stomatite herpétique (apparition simultanée de 3 cas dans une fratrie).
Arch. franç. Pédiat., 1960, **17**, 1226-1230.

23. Battesti (P.). — Herpès.
Presse méd., 1956, **64**, 813-815.

24. Bechhold (H.) et. Schlesinger (M.). — Die Grössenbestimmung von Herpesvirus durch Zentrifugierversuche.
Z. Hyg. Infekt-Kr., 1933, **115**, 342-353.

25. Bedson (S.P.) et Bland (J.O.W.). — Complement fixation with filtrable viruses and their antisera.
Brit. J. exp Path, 1929, **10**, 393.

26. Bedson (S.P.) et Gostling (J.). — Further observations on the mode of multiplication of herpes virus.
Brit. J. Exp. Path., 1958, **39**, 502-509.

27. Bell (H.), Williams (M.E.). — Visceral herpes simplex without cutaneous lesions; report of a case.
Obstetr. and Gynec., 1961, **17**, 625-631.

28. Bergey (D.H.). — *Bergey's Manual of determinative bacteriology*.
Baltimore, Williams et Wilkins, 1948, 1529 p.

29. Bernard (R.), Payan (H.), Tamalet (J.) et Audibert (G.). — Herpès du nouveau-né avec dissociation auriculo-ventriculaire. Etude clinique, anatomique, virologique.
Sem. Hôp. Paris, 1961, **76**, 2653-2660.

30. Bernheim (M.), Sohier (R.), Lanternier (J.), Bianco (E.), Peillard (M.) et Challut (F.). — Encéphalite herpétique chez un enfant (étude clinique et biologique).
Rev. Lyonn. Méd., 1954, **3**, 361-364.

31. Beswick (T.S.L.). — Further observation on experimental herpes simplex infection in the baby mouse.
J. Path. Bact., 1960, **79**, 69-76.

32. Beveridge (W.I.B.) et Burnet (F.M.). — The cultivation of viruses and Rickettsiase in the chick embryo.
Medical Research Council Special Report Series N° 256, London, 1946.

33. Biegeleisen (J.Z.) et Scott (L.V.). — Transplacental infection of fetuses of rabbits with herpes simplex virus.
Proc. Soc. exp. Biol., 1958, **97**, 411-412.

34. Biegeleisen (J.Z.). — Further evidence of fetal infection with herpes.
Amer. J. Clin. Path., 1962, **37**, 289-293

35. Biegeleisen (J.Z.), Scott (L.V.) et Lewis (V.). — Rapid diagnosis of herpes simplex virus infections with fluorescent antibody.
Science, 1959, **129**, 640-641.

36. Bird (T.) et Gardner (F.S.). — Disseminated herpes simplex in the newborn.
Brit. Med. J., 1959, **2**, 993-996.

37. Blank (H.), Burgeon (C.F.), Baldridge (G.D.), Mac Carthy (P.L.) et Urbach (F.). — Cytologic smears in diagnosis of Herpes simplex, Herpes zoster and Varicella
J. Amer. med. Ass., 1951, **146**, 1410-1412.

38. Blattner (R.J). — Rapid laboratory diagnosis of human herpetic infections.
J. Pediat., 1956, **49**, 651-653.

39. Blattner (R.J.), Heys (F.M.) et Harrison (M.L.). — Etiology of Kaposi's varicelliform eruption.
J. Pediat., 1945, **27**, 207-215.

40. Bloedhorn (H.), Stammler (A.), Ackermann (R.) et Scheid (W.). — Herpes simplex Enzephalitis des Erwachsenen mit tödlichem Ausgang.
Dtsch. med. Wschr., 1962, **87**, 1247-1249.

41. Boake (W.C.), Dudgeon (J.A.) et Burnet (F.M.). — Recurrent Kaposi's varicelliform eruption in an adult.
Lancet, 1951, **1**, 383-390.

42. Bolgert (M.), Deluzenne (R.), Fesquet (J.P.) et Porget (R.). — Epidémie de pustulose varicelliforme de Kaposi - Juliusberg au pavillon Lugol.
Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1956, **63**, 369-373.

43. Bottone (E.) et Poli (L.). — L'encéphalite erpetica nell'infanzia (contributo clinico).
Riv. clin. pediat., 1955, **56**, 360-365.

44. Brain (R.T.). — Demonstration of herpetic antibody in human sera by complement-fixation, and correlation between its presence and infection with herpes virus.
Brit. J. exp. Path., 1932, **13**, 166-171.

45. Brain (R.T.), Dudgeon (J.A.) et Philpott (M.G.). — Kaposi's varicelliform eruption.
Brit. J. Derm., 1950, **62**, 203-212.

46. Brain (R.T.), Pugh (R.C.B.) et Dudgeon (J.A.). — Adrenalnecrosis in generalized herpes simplex.
Arch. Dis. Childh., 1957, **32**, 120-126.

47. Braley (A.E.). — Acute herpetic keratoconjunctivitis.
Amer. J. Ophtal., 1957, **43**, 105-106.

48. Bret (A.J.), Coiffard (P.), Durieux (R.) et Demay (C.). — A propos de l'infection néo-natale. Ses modes de transmission de la mère à l'enfant.
Arch. franç. Pédiat., 1963, **20**, 321-339.

49. Brihaye (J.). — Etude des encéphalites herpétiques et des encéphalites nécrosantes subaiguës.
Acta neurol. psych. belg., 1959, **59**, 1-114.

50. Brown (J.A.H.). — Studies on the antigenic structure of Herpes simplex virus.
Brit. J. exp. Path., 1953, **34**, 290-299.

51. Budding (G.H.). — Studies of the Natural History of Herpes simplex Infections.
Pediatrics, 1953, **11**, 595-610.

52. Buddingh (G.H.), Schrum (D.I.), Lanier (J.C.) et Guidry (D.J.). — Studies of the Natural History of Herpes Simplex Infections.
Pediatrics, 1953, **1**, 595-609.
53. Burnet (F.M.). — Principles of animal virology.
2e édition, Academic Press New York and London, 1960, 490 p.
54. Burnet (F.M.) et Lush (D.). — Herpes simplex: studies on the antibody content of human sera.
Lancet, 1939, **1**, 629-631.
55. Burnet (F.M.) et Lush (D.). — The inactivation of herpes virus by immune sera: experiments using the chorio-allontoïc membrane technique.
J. Path. Bact., 1939, **48**, 275-286.
56. Burnet (F.M.) et Stanley (W.M.). — The viruses.
Academic Press, New-York, 1959.
57. Burnet (F.M.) et Williams (S.W.). — Herpes simplex. A new point of view.
Med. J. Aust., 1939, **1**, 637-642.
58. Cambier (J.). — Encéphalites et méningites herpétiques humaines.
Presse méd., 1955, **63**, 286-288.
59. Cathala (Françoise). — Le virus herpétique et le virus varicelle-zona.
Rev. Prat. (Paris), 1961, **23**, 2263-2273.
60. Celice (J.). — Traitement de l'herpès et du zona.
Rev. Prat. (Paris), 1961, **23**, 2237-2333.
61. Chapuis (J.L.) et Strauss (J.). — Deux cas de pustulose varioliforme aiguë.
Bull. Soc. franç. Merm. syph., 1955, **62**, 156-157.
62. Cheever (F.S.) et Daikos (G.). — Studie on the protective effect of gamma-globuline against herpes simplex infections in mice.
J. Immunol., 1950, **65**, 135-141.
63. Chu (L.W.) et Warren (G.H.). — Pathogenicity and immunogenicity of herpes simplex virus strains propagated in rabbit kidney tissue.
Proc. Soc. exp. Bol., 1960, **105**, 396-399.
64. Colebatch (J.H.). — Clinical picture of severe generalized viral infection in the newborn.
Med. J. Aust., 1955, **1**, 377-382.
65. Coons (A.-H.), Leduc (E.H.) et Connolly (J.M.). — Studies on antibody production. I. A method for the histochemical demonstration of specific antibody and its application to a study of the hyperimmune rabbit.
J. exp. Med., 1955, **102**, 49-60.
66. Coriell (L.L.), Blank (H.) et Mc N. Scott (T.F.). — Isolation of Herpes Simplex virus on the Chorioallantoïc membrane.
J. Lab. Clin. Med., 1949, **34**, 402-408.
67. Coriell (L.L.), Rake (G.), Blank (H.) et Mc N. Scott (T.F.). — Electron microscopy of herpes simplex.
J. Bact., 1950, **59**, 61-69.
68. Corrigan (M.J.), Gilkes (M.I.) et Roberts (D.S.C.). — Treatment of dendritic corneal ulceration.
Brit. Med. J., 1962, **3**, 304-305.
69. Cowdry (E.V.). — The problem of intranuclear inclusions in virus diseases.
Arch. Path., 1934, **18**, 527-542.
70. Crandell (R.A.). — Multiplication and cytopathogenicity of Herpes simplex virus in culture of feline renal cells.
Proc. Soc. exp. Biol., 1959, **102**, 508.
71. Crouse (H.V.), Coriell (L.L.), Blank (H.) et Mc N. Scott (T.F.). — Cytochemical studies on the intranuclear inclusion of herpes simplex.
J. Immunol., 1950, **65**, 119-128.

72. Cuppini (R.). — Ulteriori osservazioni sull'azione della riboflavina nell' herpes simplex ricorrente e in altre manifestazioni verisimilmente virali (sindrome di Stevens-Johnson, stomatite ulcerosa, herpes simplex con nefrite).
G. Mal. infett., 1962, **14**, 459-462.

73. Da Fano (C.) et Perdrau (J.R.). — Chronic or subacute Herpetic Meningoencephalitis in the rabbit with some observations on calcification.
J. Path. Bact., 1927, **30**, 67-95.

74. Debre (R.). — Herpès du nourrisson et de l'enfant.
Algérie méd., 1958, **62**, 691-699.

75. Debre (R.), Mozziconacci (P.), Habib (R.), Mlle Gautier (M.) et Mme Rivron (E.). — Herpès généralisé du nourrisson.
Arch. franç. Pediat., 1955, **12**, 441-453.

76. Del Campo (A.). — Contributo spermentale alla diagnostica immunologica delle infezioni da virus erpetico.
G. Mal. infett., 1958, **10**, 497.

77. Delsal (J.L.) et Depoux-Artzett (F.). — Séparation chromatographique des pouvoirs antigéniques et infectieux du virus herpétique.
Comm. Acad. Sciences, 18-12-1961.

78. Dietrich (F.). — Insolation of two variants with different cytopathic properties from a strain of herpes B virus.
Virology, 1961, **100**, 492-495.

79. Doerr (R.) et Vöchting (K.). — Etudes sur le virus de l'herpès fébrile.
Rev. Gén. Ophtal. (Paris), 1920, **34**, 409-421.

80. Dodn (K.), Johnston (L.M.) et Buddingh (G.J.). — Herpetis stomatitis.
J. Pediat., 1938, **12**, 95-102.

81. Dugois (P.) et Colomb (L.). — Premiers résultats de l'emploi de l'ABOB en dermatologie.
Comm. Soc. Derm. Lyon, 20-12-62.

82. Dudgeon (J.A.). — A complement fixation test fort herpes simplex infections.
J. Clin. Path., 1950, **3**, 239-247.

83. Duluc (J.) et Labouche (F.). — Le virustat en dermatologie.
J. Méd. Chir. Prat., 1963, **1**, 13-20.

84. Dumon (M.G.). — Essais de traitement du zona et de l'herpès par le virustat.
Provence méd., 1963, **31**, 21-24.

85. Duperrat (B.). — L'éruption varicelliforme de Kaposi.
Sem. Hôp. Paris, 1952, **76**, 3073-3077.

86. Duperrat (B.). — Le virustat en dermatologie.
Sem. Hôp. Paris, 1963, **39**, 686-691.

87. Duperrat (B.), Chavelet (F.), Daguet (G.), Pringuet (R.) et Artzett (F.). — Pustulose varioliforme par virus herpétique. Discussion de ses rapports avec une hypogammaglobulinémie.
Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1961, **68**, 40-44.

88. Elford (W.S.), Perdrau (J.R.) et Schmith (W.). — Filtration of herpes virus through graded collodion membranes.
J. Path. Bact., 1933, **36**, 49-54.

89. Eliachar (E.). — Les virus et l'homme.
Rev. Sci. Méd., 1963, **149**, 12-20.

90. Entwistle (D.M.), Braz (P.T.) et Laurence (K.M.). — Prenatal infection with vaccinia virus, report of a case.
Brit. med. J., 1962, **18**, 238-239.

91. Epstein (M.A.). — Observations on the fine structure of mature herpes simplex virus and on the composition of its nucleoid.
J. exp. Med., 1961, **115**, 1-11.

92. Epstein (M.A.). — Observations on the release of herpes simplex virus from infected Hela cells.
J. Cell. Biol., 1962, **12**, 589-597.
93. Epstein (A.L.) et Crouch (W.L.). — Herpes simplex of the newborn infant.
Pediatrics, 1954, **13**, 553-555.
94. Ericson (H.), Ivemark (B.J.), Johnson (T.) et Zetterstrom (R.). — Generalised herpes simplex infection associated with staphylococcal septicemia in a newborn infant.
Acta Paediat. Uppsala, 1958, **47**, 666-674.
95. Esser (L.). — Über eine kleine Epidemie von pustulosis varioliformis acuta.
Ann paediat. (Basel), 1941, **157**, 156.
96. Etienne (M.), Tournier (P.), Bricout (F.) et Laplane (R.). — Primo-invasion herpétique à forme méningée.
Arch. franç. Pédiat., 1960, **17**, 1223-1226.
97. Evans (A.S.) et Melnick (J.L.). — Electron microscope studies of vesicle and spinal fluids from case of herpes zoster.
Proc. Soc. exp. Biol., 1949, **71**, 283-286.
98. Farmer (E.D.). — Diseases of the mouth caused by the herpes simplex virus.
Proc. roy. Soc. Med., 1956, **49**, 640-646.
99. Farnham (A.E.). — The formation of microscopic plaques by herpes simplex virus in Hela cells.
Virology, 1956, **6**, 317-327.
100. Farnham (A.E.) et Newton (A.A.). — The effect of some environmental factors on herpes virus grown in Hela cells.
Virology, 1959, **7**, 449-461.
101. Felder (J.), Muhlethaler (J.) et Kreck (U.). — Herpes simplex generalisatus. Eigener Fall und Kasuistischer Uberblick.
Helv. paediat. Acta, 1960, **5**, 451-470.
102. Feldman (F.F.) et Newman (B.A.). — Eczema herpeticum (Kaposi's varicelliform eruption); report of 3 recurrent cases.
Arch. Derm., 1955, **71**, 399-401.
103. Felton (F.G.) et Scott (L.V.). — Studies on Hemagglutination with Herpes Simplex Virus. II. The Factors involved in the technique.
J. Immunol., 1961, **1**, 42-50.
104. Finberg (L.) et Easton (R.S.). — Generalized cutaneous herpes simplex. Report of a case complicating meningococcemia.
J. Pédiat., 1952, **41**, 188-191.
105. Findlay (G.M.) et Mac Callum (F.O.). — Recurrent traumatic herpes.
Lancet, 1940, **1**, 259-261.
106. Fingerland (A.), Tousek (M.) et Gallia (F.). — Encéphalite herpétique.
Casop. Lek. Gesk., 1950, **89**, 18-21.
107. Fisher (T.M.) et Fischer (E.). — Effects of cortisone and Herpes simplex virus on metabolism. I. Alterations in Hela cells metabolism.
Fed. Proc., 1958, **17**, 511.
108. Fisher (J.W.) et Patrick (J.W.). — The isolation of herpes simplex virus from a case of polioencephalitis.
Canad. Med. J., 1947, **57**, 260-266.
109. Florman (A.L.) et Mindlin (R.-L.). — Generalized herpes simplex in an eleven days old premature infant.
Amer. J. Dis. Child., 1952, **83**, 481-486.
110. Foerster (D.W.) et Scott (L.V.). — Isolation of herpes simplex virus from a patient with erythema multiform exsudativum (Stevens-Johnson syndrom.
New Engl. J. Med., 1958, **259**, 473-475.

111. Forest (A.) et Jeglot (A.). — Herpès et appareil visuel.
Rev. Prat. (Paris), 1961, **23**, 2297-2302.
112. France (N.E.) et Wilmers (M.J.). — Herpes simplex hepatitis and encephalitis in new-born twins.
Lancet, 1953, **1**, 1181-1183.
113. Freedmann (S.S.) et Barrett (J.T.). — Kaposi's varicelliform eruption. Report of a case.
New Engl. J. Med., 1949, **241**, 644-647.
114. Gajdusek (D.C.), Robbins (M.L.) et Robbins (F.C.). — Diagnosis of herpes simplex infections by means of complement fixation test.
J. Amer. Med. Ass., 1952, **149**, 235-240.
115. Gallardo (E.). — Primary herpes simplex keratitis. Clinical and experimental study.
Arch. Opht., 1943, **30**, 217-220.
116. Gillot (F.), Schaeffer (J.C.), Dalaut (J.J.) et Schousboe (A.). — La maladie herpétique du nourrisson. A propos d'un cas.
Presse Méd., 1958, **66**, 307-308.
117. Ginder (D.R.) et Whorton (C.M.). — Herpes simplex encephalitis.
J. Pediatrics, 1951, **39**, 298-302.
118. Gispen (R.) et Saathof (B.). — Isolation and antigen production of herpes simplex virus in the chorioallantoic membrane of duck-embryos.
Antonie v. Leenwenhoek, 1960, **26**, 241-249.
119. Goodpasture (E.W.). — The axis cylinders of peripheral nerves as portals of entry to the central nervous system for the virus of herpes simplex in experimentally infected rabbits.
Amer. J. Path., 1925, **1**, 11-28.
120. Goodpasture (E.W.). — Herpetic infection especial: reference to involvement of nervous system.
Medicine, 1929, **8**, 223-243.
121. Goodpasture (E.W.) et Teague (O.). — Experimental production of herpetic lesions in organs and tissues of the rabbit.
J. Med. Research (Bost.), 1923, **44**, 121-138.
122. Goodpasture (E.W.), Woodruff (A.H.) et Buddingh (G.I.). — The cultivation of vaccoine and other viruses in the chorioallantoic membrane of chick embryos.
Science, 1931, **74**, 371-372.
123. Graciansky (P. de). — Formes cliniques des Herpès (excepté nouveau-né et formes oculaires).
Rev. Prat. (Paris), 1961, **23**, 2305-2316.
124. Gray (A.), Tokumaru (T.) et Mac Nair Scott (T.F.). — Different cytopathogenic effects observed in Hela cells infected with herpes simplex virus.
Arch. Ges. Virusforsch., 1958, **8**, 59-76.
125. Greenberg (A.D.) et Stewart (R.B.). — Effect of hydrocortisone on Herpes virus infected Hela cells.
Proc. Soc. exp. Biol., 1961, **106**, 666-669.
126. Grist (N.R.). — Kaposi's varicelliform eruption: study of 9 cases and discussion of etiology.
Glasg. Med. J., 1953, **34**, 1-9.
127. Grüter (W.). — Experimentelle und klinische Untersuchungen über den sogenannten Herpes Corneae.
Ber. dtsch. ophtal. Ges., 1920, **42**, 162-167.
128. Guilaine (J.). — Etude d'un virustatique: le chlorhydrate de N^1, N^1-anhydrobis (hydroxyéthyl) biguanide en thérapeutique dermatologique. Sous presse, 1963.
129. Hadida (E.), Beranger (J.) et Timsit (E.). — Pustulose de Kaposi Juliusberg d'origine herpétique probable.
Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1957, **64**, 396-397.

130. Hall-Smith (S.P.), Corrigan (M.J.) et Gilkes (M.J.). — Treatment of herpes Simplex with 5-Iodo-2'deoxyuridine.
Brit. Med. J., 1962, **4**, 1515-1516.
131. Hamparian (V.V.), Hilleman (M.R.) et Ketler (A.). — Contribution to characterization and classification of animal viruses.
Proc. Soc. exp. Biol., 1963, **112**, 1040-1050.
132. Hansen (J.D.L.). — Herpes simplex stomatitis in children: its clinical picture and complications as seen in Cape Town.
S. Afr. Med. J., 1961, **35**, 131-133.
133. Hass (G.M.). — Hepato-adrenal necrosis with intranuclear inclusion bodies.
Amer. J. Path., 1935, **11**, 127-142.
134. Haymaker (W.). — Herpes simplex encephalitis in man with report of 3 cases.
J. Neuropath. Exp. Neurol., 1949, **8**, 132-154.
135. Hayward (M.E.). — Serological studies with Herpes simplex virus.
Brit. J. Exp. Path., 1949, **30**, 520-529.
136. Hayward (M.E.). — Serological diagnosis of herpes infections.
Lancet, 1950, **1**, 856-858.
137. Henle (W.). — Interference phenomenon between animal viruses: a review.
J. Immunol., 1950, **64**, 203-236.
138. Herrmann (E.C.). — The detection, assay and evaluation of antiviral drugs.
Progr. Med. Virology, 1961, **3**, 158-192.
139. Herzberg (K.). — Herpesvirusnachweis im « gyrus cinguli » einer Einshlusskörperchen - Encephalitis.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1959, **174**, 38-43.
140. Hoggan (M.D.) et Roizman (B.). — The isolation and properties of a variant of herpes simplex producing multinucleated giant cells in monolayer cultures in the presence of antibody.
Amer. J. Hyg., 1959, **70**, 208-219.
141. Hoggan (M.D.), Roizman (B.) et Roam (P.R.). — Further studies of variants of herpes simplex virus that produce syncitia or pocklike lesions in cell cultures.
Amer. J. Hyg., 1961, **73**, 114-122.
142. Holmes (F.O.). — Filterable viruses.
In « Bergey's Manual of Determinative Bacteriology ». Voir n° 28.
143. Holzel (A.) Feldman (G.V.), Robin (J.O.) et Harper (J.). — Herpes simplex: a study of complement fixing antibodies at different ages.
Acta Paediat. (Uppsala), 1953, **42**, 206-214.
144. Hunt (B.P.) et Comer (E.). — Herpetic meningo-encephalitis accompagnying cutaneous herpes simplex.
Amer J. Med., 1955, **19**, 814-823.
145. Ianconescu (M.). — Herpes virus in tissue culture. Incidence of anteherpes antibodies studied by means of a sero-neuralization reaction in tissue culture.
Stud. Cercet. Inframicrobiol., 1960, **11**, 249-255.
146. Jackson (A.D.M.) et Dudgeon (J.A.). — Kaposi's varicelliform eruption: diagnosis and treatment.
Gt. Ormond Str. J., 1951, **1**, 125-132.
147. Janbon (M.), Chaptal (I.) et Labraque-Bordenave (M.). — Le problème de la méningite herpétique. Contribution à son étude clinique et expérimentale.
Presse méd., 1942, **50**, 145-158.
148. Jaquette (W.A.), Convey (J.H. et Pillsbury (D.M.). — Kaposi's varicelliform eruption: studies on etiology.
Amer. J. Dis. Child., 1946, **71**, 45-52.

149. Jawetz (E.), Coleman (V.R.). — Studies on herpes simplex virus neutralization of egg adapted herpes virus by human sera in ovo.
J. Immunol., 1952, **68**, 645-653.

150. Juretic (M.). — Incubation period of primary herpetic infection.
Helv. Paediat. Acta, 1960, **15**, 102-107.

151. Kaposi (M.). — Pathologie et traitement des maladies de la peau.
Trad. Besnier E. et Doyon A.
Paris, Masson, 1891, 2 vol.

152. Kaufman (H.E.). — Le traitement de l'herpès ophtalmique.
Méd. Hyg. (Genève), 1963, **578**, 21-23.

153. Kaufman (H.E.) et Maloney (E.). — Therapeutic antiviral activity in tissue culture.
Proc. Soc. exp. Biol., 1963, **112**, 4-7.

154. Kilbourne (E.D.) et Horsfall (F.L.). — Studies of Herpes Simplex virus in newborn mice.
J. Immunol., 1951, **67**, 321-329.

155. Kilbourne (E.D.) et Horsfall (F.L.). — Primary herpes simplex infection of the adult. With a note on the relation of herpes simplex virus to recurrent aphtous stomatitis.
Arch. intern. Med., 1951, **88**, 495-502.

156. Kimura (S.J.). — The effect of corticosteroid hormones on experimental herpes simplex keratitis. A clinical, histopathologic and histo-chemical study.
Amer. J. Ophtal., 1961, **51**, 945-948.

157. Kinnig (J.). — [Contribution à l'origine et au traitement de l'eczéma herpétique (pustulose herpétiforme de l'enfant de Kaposi)].
Hautarzt, 1950, **11**, 518-519.

158. Kipping (R.H.) et Downie (A.W.). — Generalized infection with the virus of Herpes Simplex.
Brit. Med. J., 1948, **1**, 247-249.

159. Kriegk (H.J.). — [Pustulose variolifome aiguë de Kaposi. Eczéma herpétic, infection par herpèse simplex].
Derm. Wschr., 1950, **121**, 461-469.

160. Lamy (M.), Jammet (M.L.), Granjon (A.), Veslot (J.), Daniel (P.), Nezdof (C.) et Cottin (S.). — L'herpès du nouveau-né.
Arch. franç. Pédiat., 1960, **17**, 425-436.

161. Landtman (B.), Halonen (P.), Ahvenainen (E.) et Valonne (E.). — Kaposis varicelliform eruption. Report of a ward epidemie.
Ann. Pediat. Fenn., 1955, **1**, 61-73.

162. Lavergne (P. de). — *La maladie infectieuse.*
Masson, Paris, 1951, 368 pages.

162 bis. — Lavergne (P. de) et Kissel (P.). — Recherches sur la méningite herpétique expérimentale du lapin.
IV[e] Congrès Neurol. Internat. Paris, sept. 1949.

163. Lavergne (P. de), Kissel (P.) et Simonin (J.). — Epidémie hospitalière d'infection herpétique, s'étant révélée à l'occasion de ponctions lombaires.
Bull. Soc. Méd. Paris, 1934, **50**, 200-204.

164. Lavergne (P. de), Kissel (P.) et Leichtmann (P.). — Constance d'une méningite au cours de l'évolution de la kérato-conjonctivite herpétique du lapin.
C. R. Soc. Biol., 1939, **130**, 363-364.

165. Leblois (J.) et Aerts (C.). — Etude sur la formation de cellules multinucléées géantes induites par le virus vaccinal en culture de cellules Hela et de rein de singe.
Ann. Inst. Pasteur, 1962, **13**, 139-150.

166. Lebrun (J.). — Cellular localization of herpes simplex virus by means of fluorescent antibody.
Virology, 1956, **2**, 496-510.
167. Legrand (J.). — Les manifestations oculaires du virus herpétique.
Presse méd., 1959, **67**, 1761.
168. Lelong (M.), Alison (F.) et Le Tan Vinh. — Ictère du nouveau-né avec hépatite nodulaire nécrotique et inclusions nucléaires. Herpès hépatique probable avec généralisation.
Arch. franç. Pédiat., 1953, **10**, 173-175.
169. Lepine (P.), Artzet (F.) et Geolin (G.). — Conservation du virus herpétique.
Ann. Inst. Pasteur, 1960, **98**, 750-753.
170. Lepine ,P.) et Sohier (R.). — Techniques de laboratoire appliquées au diagnostic des infections à virus.
Masson et Cie, édit. Paris, 1954, 479 pages.
171. Lerman (S.), Doyle (J.) et Doyle (R.F.). — Effect of fluorinated pyrimidines on herpes simplex virus.
Nature (Lond.), 1962, **194**, 986-988.
172. Le Tan Vinh, Alison (F.) et Lelong (M.). — La maladie herpétique du nouveau-né (avec un cas personnel).
Arch. franç Pédiat., 1955, **12**, 233-242.
173. Levaditi (C.). — Les ectodermoses neurotropes.
Paris, Masson, 1923, 255 pages.
174. Levaditi (C.), Harvier (P.) et Nicolau (S.). — Etude expérimentale de l'encéphalite léthargique.
Ann. Inst. Pasteur, 1922, **36**, 63-101.
175. Levaditi (C.), Hornus (G.) et Haber (P.). — Virulence de l'ultra-virus herpétique administré par voies nasale et digestive. Mécanisme de sa neuroprobasie centripète.
Ann. Inst. Pasteur, 1935, **54**, 389-420.
176. Levaditi (C.) et Lepine (P.). — Les ultra-virus des maladies humaines.
Paris, Maloine, 1948, 1663 pages.
177. Lindemayer (W.) et Eberhartinger (C.). — Ekzema herpetiforme Kaposi.
Wien. Klin. Wschr., 1956, **68**, 968-971.
178. Lippi (M.) et Corso (P.). — Contributo sieroimmunologico alla conoscenza delle principale virosi. Ricerca nei soggetti sani degli anticorpi devianti il complemento verso il virus erpetico.
Arch. ital. Sci. med. trop., 1960, **41**, 227-260.
179. Lipschütz (B.). — Untersuchungen über die Aetiologie der Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes Zoster, Herpes Genitalis, Herpes febrilis).
Arch. Derm. Syph., 1921, **136**, 428-482.
180. Longchamps (J.). — Résultats de l'emploi du virustat en dermatologie.
J. méd. chir. prat., 1963, **134**, 107-111.
181. Löwenstein (A.). — Aetiologische Untersuchungen über den fieberhaften Herpes.
München. med. Wchnschr., 1919, **66**, 769-770.
182. Lwoff (A.), Anderson (T.F.) et Jacob (F.). — Remarques sur les caractéristiques de la particule virale infectieuse.
Ann. Inst. Pasteur, 1959, **97**, 281-289.
183. Mac Callum (F.O.). — [Herpès généralisé de la période néo-natale].
Acta Virol., 1959, **3**, 17.
184. Mac Dougall (R.A.), Beamer (P.R.) et Hellerstein (S.). — Fatal perpes simplex hepatitis in a newborn infant.
Amer. J. Clin. Path., 1954, **24**, 1250-1258.
185. Mac Kenzie (D.), Hansen (J.D.L.) et Becker (W.). — Herpes simplex virus infection: dissemination in association with malnutrition.
Arch. Dis. Child., 1959, **34**, 250-256.

186. Mac Nair Scott (T.F.). — Infection with the virus of herpes simplex.
New Engl. J. Med., 1950, **250**, 183-188.

187. Mac Nair Scott (T.F.). — Diseases caused by the virus of Herpes simplex.
in: Rivers (T.M.) et Horsfabb (F.L.), 757-772, voir n° 234).

188. Mac Nair Scott (T.F.). — Epidemiology of herpetic infections.
Amer. J. Ophth., 1957, **43**, 134-147.

189. Mac Nair Scott (T.F.). — in: Diagnostic procedures for virus and rickettsial diseases.
Amer. Publ. Hlth. Ass. New-York, 1956, 313-340.

190. Mac Nair Scott (T.F.), Coriell (L.), Blank (H.) et Burgoon (C.F.). — Some comments on Herpetic infections of children with special emphasis on unusual clinical manifestations.
J. Pediat., 1952, **41**, 835-843.

191. Mac Nair Scott (T.F.), Mac Leod (D.L.) et Tokumaru (T.). — A biologic comparison of two strains of « herpes virus hominis ».
J. Immunol., 1961, **86**, 1-12.

192. Mac Nair Scott (T.F.), Steigman (A.J.) et Convey (J.H.). — Acute infectious gingivostomatitis: etiology, epidemiology and clinical picture of a common disorder caused by the virus of herpes simplex.
J. Amer. Med. Ass., 1941, **117**, 999-1005.

193. Magrassi (F.). — Sulla coltivabilita in vitro del virus erpetico.
Giorn. Batt. e Imm., 1936, **16**, 769-785.

194. Maneke (M.). — Über das Eczema herpeticatum im Kindesalter (Pustulosis vacciniformis acuta; Kaposis varicelliform eruption).
Mschr. Kinderheilk, 1954, **102**, 258-262.

195. Matthew (R.E.F.) et Smith (D.J.). — The chemotherapy of viruses. Advances in virus research.
Academic Press Inc. New-York, 1955, **3**, 49.

196. Matumoto (M.) et Mutai (M.). — Kaposi's varicelliform eruption in Japan.
Jap. J. Exp. méd., 1958, **28**, 95-103.

197. Melander (B.). — Pharmacology of the influenza suppressant N_1-N_1 anhydrobis (β hydroxyéthyl) biguanide (ABOB).
Toxicol. appl. pharmacol., 1960, **2**, 474-489.

198. Mitchell (J.-E.) et Mac Call (F.C.). — Transplacental infection by herpes simplex virus.
Amer. J. dis. child., 1963, **106**, 207-209.

199. Möbius (G.) et Möbius (M.). — Zur Pathologie der generalisierten Herpes simplex virus. Infektion des Neugehorenen.
Mschr. Kinderheilk, 1963, **111**, 246-252.

200. Monnet (R.), Sohier (R.), Tommasi (M.) et Fleurette (J.). — Meningo-encéphalite herpétique du nouveau-né.
Ann. Pédiat. (Sem. Hôp. Paris), 1961, **29**, 225-230.

201. Morgan (C.) et Ellison (S.A.). — Electron microscopic examination of inclusion bodies of herpes simplex virus.
Proc. Soc. exp. Biol., 1953, **32**, 454-457.

202. Morgan (C.), Ellison (S.A.), Rose (H.M.) et Moore (D.H.). — Structure and development of viruses as observed in the electron microscope.
I. Herpes simplex virus.
J. exp. Med., 1954, **100**, 195-202.

203. Morgan (H.R.) et Finland (M.). — Isolation of herpes virus from a case of atypical pneumonia and erythema multiforme exsudativum.
Amer. J. Med. Sci., 1949, **217**, 92-95.

204. Mozziconacci (P.). — L'herpès du nouveau-né.
Rev. Prat. (Paris), 1961, **23**, 2323-2325.

205. Mozziconacci (P.), Rivron (J.) et Habib (R.). — Les hépatites à virus herpétiques du nouveau-né.
Rev. int. Hépat., 1955, **8**, 1205-1222.

206. Munk (K.) et Ackermann (W.W.). — Some properties of Herpes simplex virus.
J. Immunol., 1953, **71**, 426-430.

207. Nagler (F.P.O.). — A specific cutaneous reaction in persons infected with the virus of Herpes simplex.
J. Immunol., 1944, **48**, 213-219.

208. Nasemann (T.) et Nagai (R.). — Urthritis herpetica.
München. Med. Wschr., 1960, **102**, 431-434.

209. Nathalie (J.), Schmidt (N.J.) et Lennette (E.H.). — A colorimetric neutralization test for herpes simplex, with observations on neutralizing and complement-fixing antibody levels in human sera.
J. Immunol., 1961, **86**, 137-145.

210. Neimann (N.), Pierson (M.) et de Lavergne (E.). — Pustulose de Kaposi. Rôle du virus de l'herpès.
Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1957, **64**, 482-483.

211. Neimann (N.), Pierson (M.), Lavergne (E. de), Rauber (G.), Gilgenkrantz (S.) et Olive (D.). — La maladie herpétique du nouveau-né.
Ann. Péd. (Sem. Hôp. Paris), 1963, **10**, 27-31.

212. Newton (A.A.) et Mc William (S.). — Incorporation of thymidine by L cells with herpes virus.
Biochem. J., 1962, **84**, 112-118.

213. Newton (A.A.) et Soker (M.G.P.). — Changes in nucleic acid content of Hela cells infected with herpes virus.
Virology, 1958, **5**, 549-560.

214. Nicolau (S.) et Kopciowska (C.). — La morphologie de l'infra-microbe herpétique dans le tissu des animaux infectés expérimentalement et le mécanisme de la formation des inclusions qu'il engendre dans les cellules.
Ann. Inst. Pasteur, 1938, **60**, 401-431.

215. Nicolau (S.) et Poincloux (P.). — Quelques caractères de l'herpès expérimental chez l'homme.
C. R. Soc. Biol. Paris, 1923, **98**, 894-898.

216. Nil (S.) et Kamahora (J.). — Studies on the growth of a newly isolated herpes simplex virus « in vitro ».
Bilken's J., 1961, **4**, 75-96.

217. O'Dea (J.F.) et Dineen (J.K.). — Fluorescent antibody studies with herpes simplex virus in unfixed preparations of trypsinized tissue cultures.
J. Gén. microbiol., 1957, **17**, 19-24.

218. O'Donovan (C.) et Roizman (B.). — Differentiation of the process of cell infection with free herpes simplex virus from the recruitement of cells into virus-induced syncitia in X rayed cell cultures.
Virology, 1961, **15**, 374-376.

219. Osterhout (S.). — Studies on the interaction of herpes simplex virus and human amnion cells in tissue culture.
Thesis, The Rockfeller Institute, New-York, 1959.

220. Paillard (R.), Wildi (E.) et Wirth (J.). — Herpes simplex du nouveau-né (Complications encéphalitiques : mise en évidence expérimentale de l'agent causal).
Dermatologica (Basel), 1950, **100**, 285-288.

221. Palmgreen (B.). — The relationship of dermatitis herpetiformis to incontinentia pigmenti in newborn infants.
Pediatrics, 1962, **29**, 295-302.

222. Parrott (P.R.), Wolf (S.I.), Nudelman (J.), Naiden (E.), Huebner (R.S.), Rice (E.C) et Mac Cullough (N.B.). — Clinical and laboratory differenciation between herpangina and infectious (herpetic) gingivostomatitis.
Pediatrics, 1954, **14**, 122-129.

223. Paufique (L.), Magnard (P.) et Montibert (J.). — Action du chlorhydrate de N_1-N_1 anhydrobis (β hydroxyéthyl) biguanide sur les affections oculaires virales
Sous presse, 1963.

224. Piolet (J.P.). — A propos de quelques cas récents de pustulose varicelliforme de Kaposi-Juliusberg. Déductions cliniques et thérapeutiques. Discussion étiologique.
Thèse méd. Paris, 1957, n° 202, 49 pages dactyl.

225. Polley (J.R.). — Preparation of a stable non-infective complement-fixing antigen for herpes simplex.
Canad. J. Microbiol., 1960, **6**, 515-518.

226. Pugh (R.C.B.), Dudgeon (J.A. et Bodian (M.). — Kaposi's varicelliform eruption with typical and atypical visceral necrosis.
J. Path. Bact., 1955, **69** 17-80.

227. Pugh (R.C.B.), Newns (H.G.) et Dudgeon (J.A.). — Hepatic necrosis in disseminated herpes simplex.
Arch. Dis. Child., 1954 **29**, 60-65.

228. Quilligan (J.J.) et Wilson (J.L.). — Fatal herpes simplex infection in a newborn infant.
J. Lab. Clin. Med., 1951, **38**, 742-746.

229. Ravaut (P.) et Darre (H.P.). — Les réactions nerveuses au cours des herpès génitaux.
Ann. Derm. Syph., Paris, 1904, **5**, 481-496.

230. Reissig (M.) et Melnick (J.L.). — The cellular changes produced in tissue cultures by herpes B virus correlated with concurrent multiplication of the virus.
J. Exp. Med., 1955, **101**, 341-352.

231. Renard (G.) et Dhermy (P.). — Note préliminaire sur l'action de l'ABOB sur la kératite herpétique expérimentale du lapin.
Conférence on ABOB, Kabi, Stockholm, 1961, 29-39.

232. Renard (G.) et Dhermy (P.). — Etude clinique et expérimentale de l'herpès de la cornée et de son traitement par un virustatique nouveau ABOB (virustat).
Sem. Hôp. Paris, 1963, **35**, 1250-1258.

233. Resta (V.). — Eruzione varicelliforme di Kaposi e herpes simplex.
Minerva Derm., 1953, **28**, 165-167.

234. Rivers (T.M.) et Horsfall (F.L.). — Viral and Rickettsial Infections of man.
J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1959, 967 p.

235. Rivoire (J.). — Action du chlorhydrate de N^1-N^1-Anhydrobis (β hydroxyéthyl) biguanide dans certaines affections dermatologiques d'origine virale (à propos de 85 observations).
Lyon Méd., 1963, **6**, 323-344.

236. Rivron-Mordret (Elisabeth). — La maladie herpétique du nouveau-né (à propos d'une observation).
Thèse Méd. Paris, 1955, n° 1035, 102 pages, dactyl.

237. Rogers (A.M.), Coriell (L.L.), Blank (H.) et Mac Nair Scott (T.F.). — Acute herpetic gingivostomatitis in the adult.
New Engl. J. Med., 1949, **241**, 330-333.

238. Roizman (B.). — Virus infection of cells in mitosis. I. Observations on the recruitement of cells in karyokinesis into giant cells induced by herpes simplex virus and bearing on the site of virus antigen formation.
Virology, 1961, **13**, 387-401.

239. Rose (H.M.) et Molloy (E.). — Cutaneous reactions with the virus of herpes simplex.
J. Immunol., 1947, **56**, 287-294.

240. Ross (C.A.C. et Stevenson (J.). — Herpes simplex meningoencephalitis.
Lancet, 1961, **2**, 682-685.

241. Ross (R.W.) et Orlans (E.). — The redistribution of nucleic acid and the appearance of specific antigen in Hela cells infected with herpes virus.
J. Path. Bact., 1958, **76**, 393-402.

242. Ruchman (I.) et Dodd (K.). — Kaposi's varicelliform eruption: primary infection with herpes simplex virus.
Pediatrics, 1948, **1**, 364-371.

243. Ruchman (I.) et Dodd (K.). — Recovery of Herpes simplex from the blood of a patient with herpetic rhinitis.
J. Lab. Clin. Med., 1950, **35**, 434-439.

244. Ruchman (I.), Welsh (A.L.) et Dodd (K.). — Kaposi's varicelliform eruption: isolation of virus of herpes simplex from cutaneous lesions of 3 adults and 1 enfant.
Arch. Derm. Syph., 1947, **56**, 846-863.

245. St Geme (J.W.), Prince (J.T.), Burke (B.A.) et Krivit (W.). — Studies of persistant herpes virus infection in children with the Aldrich syndrome.
J. Pediat., 1962, **61**, 302-303.

246. Schmidt (H.). — Isolation of herpes simplex virus from blisters of a patient with Stevens-Johnson's syndrom.
Acta derm.venereol. (Stockh.), 1961, **41** 53-55.

247. Schmidt (J.R.) et Rasmussen (A.F.). — Activation of latent herpes simplex encephalitis by chemical means.
J. infect. Dis., 1960, **106**, 154-158.

248. Schmidt (N.J.), Lennette (E.H.) et Shon (C.W.). — A complement-fixing antigen for herpes simplex derived from chick embryo tissue cultures.
Amer. J. Hyg., 1960, **72**, 59-72.

249. Schneweis (K.E.). — Serologische Untersuchungen zur Typendifferenzierunge des Herpesvirus hominis.
Z. Immun. Forsch., 1962, **124**, 24-28.

250. Shubladze (A.K.) et Huan Ci Scian. — Cités par Lippi (M.) et Corso (P.). Voir n° 178.

251. Seidenberg (S.). — Zur aetiologie der Pustulosis vacciniformis acuta.
Schweiz. Z. path., 1951, **4**, 398-401.

251 bis. Seitelberger (F.), Jellinger (F.), Gerstenbrand (F.) et Poetsch (F.). — Encéphalite nécrosante aiguë à inclusions avec isolement du virus de l'herpès simplex dans le tissu cérébral.
Rev. Neurol., 1963, **108**, 917-920.

252. Serra (C.) et Verdi (G.P.). — Sull'isolamento del virus dell'herpes simplex in culture di rene di coniglio da casi di cheratiti erpetiche.
Boll. Ist. sieroter. Milan, 1959, **38**, 80-85.

253. Sexton (G.), Labzoffsky (N.) et Ross (W.). — Kaposi's varicelliform Eruption.
Arch. Derm., 1957, **75**, 361-367.

254. Simpson (J.). — Eruption varicelliform de Kaposi. Transmission directe à une infirmière.
Brit. J. Derm., 1953, **65**, 133-142.

255. Slavin (H.B.) et Berry (G.P.). — Studies on herpetic infection in mice: III. The visceral lesions in suckling mice.
J. Exp. Med., 1943, **78**, 321-326.

256. Slavin (H.B.) et Gavette (E.). — Primary herpetic vulvovaginitis.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1946, **63**, 343-345.

257. Smith (M.G.), Lennette (E.H.) et Reames (H.R.). — Isolation of the virus of herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusion bodies in a case of acute encephalitis.
Amer. J. Path., 1941, **17**, 55-68.

258. Sohier (R.). — Le diagnostic biologique de l'infection herpétique. Ses difficultés.
Sem. Hôp. Paris (Path. et Biol.), 1956, **11**, 803-812.

259. Sohier (R.), Buissière (J.) et Buissière (J.). — Méningites et méningo-encéphalites à virus observées en France.
Presse méd., 1954, **62**, 1248-1250.

260. Sohier (R.), Peillard (M.) et Chardonnet (Y.). — La réaction de fixation du complément pour le diagnostic de l'infection herpétique.
Ann. Inst. Pasteur, 1955, **89**, 489-504.

261. Sohier (R.), Peillard (M.M.), Gineste (J.) et Freydier (J.). — Microméthode en tubes pour la réaction de fixation du complément appliquée au diagnostic des infections à virus.
Ann. Biol. Clin., 1956, **14**, 281-290.

262. Sommerville (J.), Napres (W.) et Dick (A.). — Kaposi's varicelliform Eruption: Record of an outbreak.
Brit. J. Derm., 1951, **63**, 203-214.

263. Sosa-Martinez (J.) et Lennette (E.H.). — Studies on a complement-fixation test for herpes simplex.
J. Bact., 1955, **70**, 205-215.

264. Speck (R.S.), Jawetz (E.) et Colemann (V.R.). — Studies on Herpes simplex virus. I. The stability and preservation egg-adapted Herpes simplex virus.
J. Bact., 1951, **61**, 253-258.

265. Stern (H.), Elek (S.D.), Millar (D.M.) et Anderson (H.F.). — Herpetic whitlow. A form of cross-infection in hospitals.
Lancet, 1959, **7108**, 871-874.

266. Stoker (M.G.P.) et Newton (A.). — The effect of Herpes virus on Hela cells dividing parasynchronously.
Virology, 1959, **7**, 438-448.

267. Stoker (M.G.P.) et Ross (R.W.). — Quantitative studies on the growth of herpes virus in Hela cells.
J. Gen. Microbiol., 1959, **19**, 250-266.

268. Stoker (M.G.P.), Smith (K.M.) et Ross (R.W.). — Electron microscope studies of Hela cells infected with herpes virus.
J. Gen. Microbiol., 1958, **19**, 244-249.

269. Surjus (A.). — Effets du virus Coxsackie B3 sur la souris gestante et sa transmission transplacentaire.
Ann. inst. Pasteur, 1961, **100**, 825-827.

270. Tamalet (J.), Toga (M.), Delmont (J.), Regis (H.), Duc (P.) et Dubois (D.). — L'encéphalite herpétique expérimentale du lapin. Corrélations électro-cliniques et anatomiques dans 13 cas.
Rev. Neurol., 1963, **108**, 865-885.

271. Teissier (P.), Gastinel (P.) et Reilly (J.). — Présence d'un virus kératogène dans les herpès symptomatiques. L'unité des Herpès.
C. R. Soc. Biol. Paris, 1922, **86**, 73-75.

272. Teissier (P.), Gastinel (P.) et Reilly (J.). — Sur l'infection herpétique expérimentale du lapin. Etude comparative des diverses voies d'inoculation.
C. R. Soc. Biol. Paris, 1924, **91**, 171-174.

273. Teissier (P.), Gastinel (P.) et Reilly (J.). — L'herpès expérimental humain.
I. — L'inoculabilité du virus herpétique.
J. Phys. et pathol. gén., 1926, **24**, 271-284.
II. — Le virus herpétique dans l'organisme humain.
J. Phys. et pathol. gén., 1926, **24**, 301-330.
III. — Considérations pathogéniques.
J. Phys. et pathol. gén., 1926, **24**, 316-329.

274. Thieffry (S.), Martin (C.), Drouhet (V.) et Bouchard (J.). — Encéphalite herpétique curable. Etude virologique et immunologique.
Arch. franç. Pédiat., 1955, **12**, 573-580.

275. Thiers (H.), Colomb (D.), Fayolle (J.), Germain (D.), Moulin (G.) et Chassard (A.). — Deux cas de Kaposi dus à un virus de type herpétique.
Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 1958, **65**, 186-187.

276. Todd (R.M.), et O'Donohoe (N.V.). — Acute acquired haemolytic anaemia associated with herpes simplex infection.
Arch. Dis. Child., 1958, **33**, 524-526.

277. Tolentino (P.) et De Matteis (F.). — Primo-infezione erpetica con epatite a inclusioni nucleari (rilievo biopsico) in bambino di 4 anni.
Clin. pediat. (Bologna), 1953, **35**, 461-465.

278. Toutee (F.). — La maladie herpétique du nouveau-né.
Gaz. méd. Paris, 1957, **64**, 1729-1734.

279. Tucker (E.S.) et Scofield (G.F.). — Hepatoadrenal necrosis. Fatal systemic herpes simplex infection. Review of literature and report of 2 cases.
Arch. Path., 1961, **71**, 538-547.

280. Tucker (S.M.) et Sibson (D.E.). — Fœtal complication of vaccination in pregnancy.
Brit. Med. J., 1962, **18**, 237-238.

281. Turpin (R.), Lepine (P.) et Gorin (R.). — Dermatose pustuleuse varioliforme d'origine virale. Discussion de ses rapports avec le syndrome de Kaposi-Juliusberg.
Ann. Pédiat. Sem. Hôp. Paris, 1958, **34**, 203-210.

282. Vernier (P.) et Menanteau (J.P.). — Etude du Virustat en dermatologie. A propos de 34 observations.
Sem. Thér., 1963, **39**, 24-28.

283. Vester Lewis (J.). — Nutritional requirements for the production of Herpes simplex virus. I. — Influence of glucose and glutamine on Herpes simplex virus production by Hela cells.
J. Bact. 1962, **83**, 475-482.

284. Vorley (R.) et Kletz (P.). — Un cas d'éruption varicelliforme de Kaposi (herpès systématisé) avec ulcération dendritique de la cornée.
Brit. J. Derm., 1949, **5**, 166-170.

285. Warren (J.), Weil (M.L.), Russ (S.B.) et Jeffries (H.). — Purification of certain viruses by use of Protamine sulfate.
Proc. Soc. exp. Biol., 1949, **72**, 662-664.

286. Watkins (J.F.). — The adsorption, penetration and eclipse of herpes simplex virus in chorioallantoic membrane ectoderm.
J. gén. Microbiol., 1960, **22**, 40-56.

287. Watkins (J.F.). — The early stages of infection of Hela cells with herpes simplex virus.
J. gen. Microbiol., 1960, **22**, 57-71.

288. Watson (D.H.) et Wildy (P.). — Some serological properties of Herpes virus particles Studied with the electron microscope.
Virology, 1963, **21**, 100-111.

289. Wenner (H.A.). — Complications of infantile eczema caused by virus of herpes.
Amer. J. Dis. Child., 1944, **67**, 247-264.

290. Wheatley (D.). — [Etude de la flumidine sur les infections virales communes observées en médecine générale.]
Symposium de Chimiothérapie antivirale, Stockholm, 28 octobre 1960.

291. Wheeler (C.E.). — Further studies on the effect of neutralizing antibody upon the course of herpes simplex infection.
J. Immunol., 1960, **84**, 394-403.

292. Wheeler (C.E.) et Canby (C.M.). — Effect of temperature on the growth curves of herpes simplex virus in tissue culture.
J. Immunol., 1959, **83**, 392-396.

293. Wheeler (C.E.), Harvie (E.J.) et Canby (C.M.). — The effect of hydrocortisone on the production of herpes simplex virus in tissue culture.
J. invest. Derm., 1961, **36**, 89-97.

294. Whitman (L.), Wall (S.) et Warren (J.). — Herpes simplex encephalitis. A report of two fatal cases.
J. Amer. Méd. Ass., 1946, **131**, 1408-1411.

295. Wildi (E.). — Encéphalite herpétique du nouveau-né.
Rev. neurol., 1951, **84**, 201-229.

296. Wildy (P.). — The growth of herpes simplex virus.
Aust. J. exp. Biol. Med. Sci., 1954, **32**, 605-619.

297. Wildy (P.), Smith (C.), Newton (A.H.) et Dendry (P.). — Quantitative cytological studies on Hela cells infected with herpes simplex virus.
Virology, 1961, **15**, 486-500.

298. Wildy (P.) et Holden (H.F.). — Complement fixing antigen of Herpes simplex virus.
Aust. J. exp. Biol. Méd. Sci., 1954, **32**, 621-632.

299. Wildy (P.), Russel (W.C.) et Horne (R.W.). — The morphology of herpes virus.
Virology, 1960, **12**, 204-222.

300. Wildy (P.), Stocker (P.) et Ross (R.W.). — Release of Herpes virus from solitary Hela cells.
J. Gen. Microbiol., 1959, **20**, 105-112.

301. Williams (A.) et Jack (I.). — Hepatic necrosis in neonatal herpes simplex infection.
Med. J. Aust., 1955, **1**, 392-396.

302. Wilson (M.G.) et Martini (M.). — Primary non disseminated herpes-simplex infection in a newborn infant.
New England. J. Med., 1962, **267**, 708-710.

303. Wolman (M.) et Behar (A.). — Cytochemical evidence for the nature of herpes simplex inclusion bodies.
J. infect. Dis., 1952, **91**, 63-71.

304. Wolski (J.). — Meningitis herpetica. Report of 6 cases.
Pol. Tyg. lek., 1959, **14**, 2106-2109.

305. Womack (C.R.). — Acquisitions récentes dans le domaine de l'herpès.
Méd. Hyg. (Genève), 1958, **16**, 390, 117-118.

306. Wyckoff (R.), Crousant (O.) et Lepine (P.). — Etude au microscope électronique des lésions névraxiques intracellulaires causées par le virus herpétique.
Ann. Inst. Pasteur, 1956, **90**, 18-27.

307. Yoshino (K.) et Tanigushi (H.). — Quantitative studies on the interactions between herpes simplex virus and ectoderman cell of chorio-allantoic membrane of fertile hen's egg by means of the cover-slip infection system.
Jap. J. Med. Sci. Biol., 1956, **9**, 303-321.

308. Yoshino (K.) et Tanigushi (H.). — Titration of herpes simplex virus of one day eggs by an improved inoculation method and its application to the serum neutralization test.
J. Immunol., 1959, **83**, 246-251.

309. Zaorska (B.). — Deux épidémies de maladies de Kaposi.
Ann. Pédiat. (Sem. Hôp. Paris), 1959, **14** 509-517.

310. Zarafonetis (C.J.), Smadel (J.E.), Adams (J.W.) et Haymaker (W). — Fatal herpes simplex encephalitis in man.
Amer. J. Path., 1944, **20**, 429-441.

311. Zuelzer (W.W.) et Stulberg (C.S.). — Herpes simplex virus as the cause of fulminating visceral disease and hepatitis in infancy.
Amer. J. Dis. Child., 1952, **83**, 421-439.

TABLE DES MATIERES

Pages

Introduction 1

Ire Partie : Etude biologique du virus herpétique.

Historique 5

Classification 8

Chapitre I : Caractères morphologiques et physico-chimiques 12

Chapitre II : Propriétés culturales, et cycle de multiplication 21

Chapitre III : Pouvoir pathogène expérimental 39

Chapitre IV : Pouvoir antigénique 48

IIe Partie : Aspects cliniques de la primo-infection herpétique.

Introduction 61

Chapitre I : Maladie herpétique du nouveau-né 62

Chapitre II : Hépatite herpétique du nourrisson 72

Chapitre III : Formes cutanées de primo-infection herpétique 76

Chapitre IV : Herpès des muqueuses 90

Chapitre V : Herpès oculaire 98

Chapitre VI : Formes neurologiques d'infection herpétique primaire 103

Chapitre VII : Dermatoses d'étiologie herpétique possible 109

Chapitre VIII : Formes très rares de primo-infection herpétique 112

Chapitre IX : Primo-infection herpétique de l'adulte .. 113

III[e] Partie : Diagnostic biologique de la primo-infection herpétique.

Pages

Introduction 119

Chapitre I. Les lésions anatomo-pathologiques humaines. 120

Chapitre II : Isolement et identification du virus herpétique 128

Chapitre III : Preuves immunologiques du caractère primaire de l'infection herpétique 134

IV[e] Partie : Pathogénie.

Chapitre I : Cycle général de l'infection herpétique ... 141

Chapitre II : Mécanisme de la primo-infection herpétique 144

V[e] Partie : Thérapeutique.

Chapitre I : Traitement local 161

Chapitre II : Traitement général 164

A - Thérapeutiques non spécifiques 164

B - Chimiothérapie antivirale 166

Conclusion 173

Bibliographie 175

Table des Matières 193

Vu :

Nancy, le 17 Juin 1963.

Le Président de Thèse,

Professeur Neimann.

Vu et approuvé :

Nancy, le 18 Juin 1963.

Le Doyen,

Professeur A. Beau.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 19 Juin 1963.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,

P. Imbs.

Imprimerie Georges Thomas – Nancy.

Dépôt légal I-1964 - N° 630